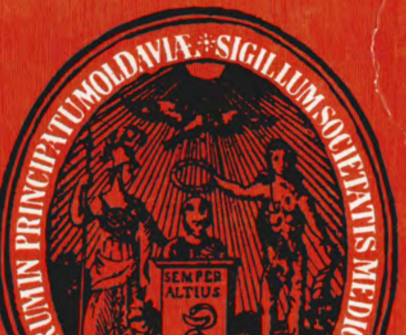
ISSN : 0048 – 7848
VOL. 107 APRILIE – IUNIE Nr. 2
2002

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

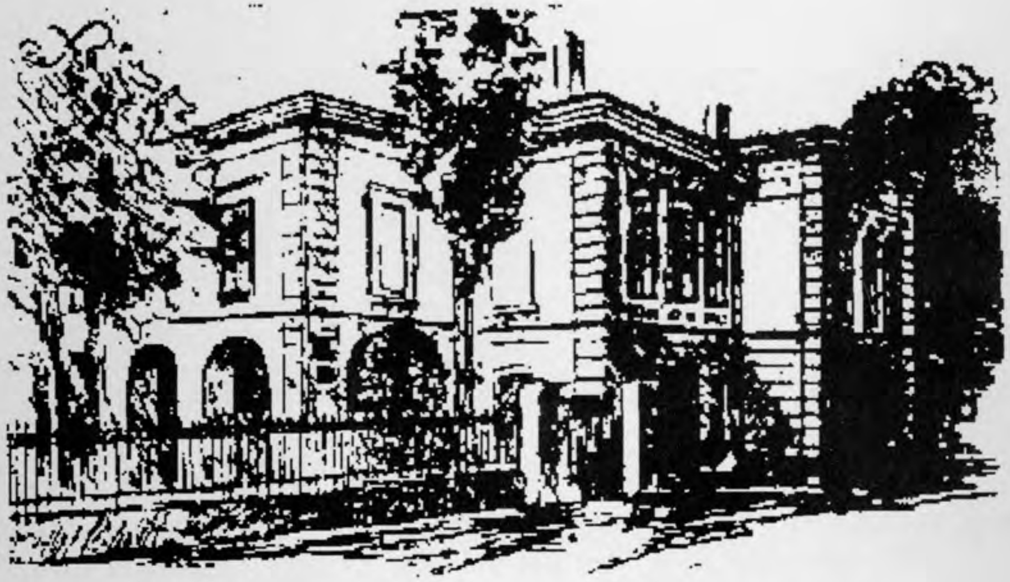
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI


SIGILLUM SOCIETATIS MEDICINALIS ET NATURÆ CURIOSORUM IN PRINCIPATU MOLDAVIÆ
SEMPER ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autre publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

Revista Medico-Chirurgicală este sponsorizată de :

COLEGIUL MEDICILOR DIN IAŞI

COMITETUL SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
EUSEBIE ZBRANCA, VALERIU RUSU,
VASILE BURLUI, FLORIN TOPOLICEANU

SECRETAR
EUGEN TÂRCOVEANU

TREZORIER
AUREL IVAN

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, ALLA VÂŢĂ, GHEORGHE SCRIPCARU

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
T. Ciornea
Gh. Costăchescu
Carmen Cotrutz
C. Cotrutz
C. Cotuţiu
D. Costin
M. Covic
Gh. Dănilă
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Doina Frâncu
Viorica Gavăt
M.R. Găleşanu
Mariana Graur
J. Hurjui
N. Ianovici
G. Mihalache
T. Mihăescu
O. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
I. Stratan
Felicia Ştefanache
F. Topoliceanu
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Lucian INDREI,
Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN

Redactori
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG,
Carmen VULPOI, Aurora CONSTANTINESCU, Mihaela MUNTEANU,
Lucian BOICULESEI, Corina DIMA-COZMA, Gabriel DIMOFTE
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors :
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact :
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 107/2002, Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA : IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIAL

I. Haulică : Profesorul Dr. George Emil Palade la 90 ani 223
V. Rusu : Îndoieli asupra relevanţei factorului de impact în evaluarea cercetării 226

ACTUALITĂŢI

Corina Cianga, P. Cianga : Evenimente intracelulare în activarea limfocitului T 229
Adriana Stanciu, C. Cotuţiu, Cornelia Amălinei : Actualităţi privind celula ITO 235
Ortansa Stoica, Elena Braha, G. Ungureanu : Terapeutica medicamentoasă la începutul erei genomice (I) 240
I. Sandovici, Mona Corina Buhuşi, Ortansa Stoica, M. Covic : Mecanismele de reparare a leziunilor ADN. Implicaţii în patologia umană 247
Silvia Chiriac, Corina Dima-Cozma, T. Georgescu, D. Ţurcanu, G.I. Pandele : Beneficiile exerciţiului fizic în hipertensiunea arterială 258
Cristina Cijevschi, Anca Rezmireş, Cătălina Mihai, Eftimie Miuţescu : Probioticele şi patologia gastrointestinală 264
D.L. Ionescu : Steatoza hepatică microveziculară 268
Carmen Lăcrămioara Zamfir, L. Irimiea, Anca Indrei, L.L. Indrei, Mioara Zamfirescu, Lavinia Carja : Mecanisme de interacţiune celulară şi particularităţi de reacţie la nivelul *zona fasciculata* din glanda suprarenală 273
Cătălina Morăraşu, Mihaela Brânză, Corina Bortă, G. Morăraşu, Carelia Boza, Oana Rogojină : Aspecte ale iatrogeniei prin comunicare în reabilitarea orală complexă 276

ARTICOLE ORIGINALE

F. Mitu, Magda Mitu : Disfuncţia ventriculară stângă la sexul feminin : aspecte clinice 280
Mărioara Stan, G. Bălan, Maria Rusu, Irina Ciortescu, Florentina Popa : Evaluarea scintigrafică a bolnavilor cu acalazia cardiei trataţi prin dilatare cu balonaş 286
Irina Mititiuc, A. Covic, Sabina Antoniu, Camelia Chifu, Daniela Andruşcă : Relaţia glomerulonefrită boală hidatică 290
Crînguţa Paraschiv, Mariana Graur, Gina Butnariu, B. Mihai, Dana Constantinescu : Mecanisme patogenice ale tulburărilor de glicoreglare în hepatopatiile cronice cu virus B şi C 294
Antigona Trofor, Gabriela Rascarachi, Elena Popa, Irina Chiseliţă : Beneficiile terapiei cu Montelukast sodic în astmul bronşic al adultului 298
Mărioara Stan, G. Bălan, Maria Rusu, Irina Ciortescu, Florentina Popa : Contribuţia scintigrafiei esofagiene secvenţiale în diagnosticul acalaziei cardiei 303
V.L. Drug, Florentina Costea, Al.D. Ciochină, O. Brădăţan, Iuliana Taraşi, Dana Mitrică, C. Stanciu : Afecţiunile digestive funcţionale şi relaţia lor cu antecedentele psihiatrice... 307
E. Târcoveanu, Alina Pleşa, N. Dănilă, C. Lupaşcu, Elena Cotea, R. Negru : Chistul hidatic splenic. Observaţii asupra a 38 de cazuri de echinococoză splenică 311
Georgeta Diaconu, D. Moraru, Ioana Grigore, Mariana Frasin : Lamotrigina în tratamentul epilepsiilor farmacorezistente la copil 316
C. Iordache, Doina Azoicăi, Anca Cristea, Veronica Sărmăşan, A. Iordache, Wanda Pintilie, Carmen Olaru, L. Cernahoschi, Tamara Roşu, Carmen Vaida, Mihaela Fărmeşanu : Accidentul ecologic de pe râul Siret. Un episod de intoxicaţie cu cianuri la copii 319
Stela Goţia, Aurica Rugina, Evelina Moraru, O. Brumariu, Cătălina Iliescu, Alina Murgu, Doina Mihăilă, Doina Georgescu : Lupusul eritematos sistemic (LES) la copil. Nota I : Particularităţi clinice şi evolutive dependente de vârstă 324

Manuela Ciocoiu, Magda Bădescu, Ioana Păduraru, Veronica Colev-Luca : Efectele terapiei antioxidative asupra adezivităţii plachetare în stresul experimental ... 331
C. Diaconu, C. Dogaru, C. Iftime, Cr. Dragomir, Laurette Cozma, E. Carasevici : Aprecierea agresivităţii biologice a tumorilor maligne mamare ar putea schimba agresivitatea actului terapeutic? Rezultate preliminarii ... 334
Ecaterina Hanganu : The multiple tumor syndrome. Personal experience ... 338
Iolanda Blidaru, F. Zugun, Corina Cianga, E. Carasevici : Profilul imunofenotipic matern în sarcina normală şi naşterea prematură ... 343
Carmen Corcaci, V. Luca, Tatiana Turcu, Doina Mihalache, Carmen Dorobăţ, Oana Ficioru : Meningita cu *Haemophilus influenzae* - experienţa Clinicii de Boli Infecţioase Iaşi în perioada 1984-2001 ... 348
Mihaela Cătălina Luca, Carmen Dorobăţ, Carmen Corcaci, Roxana Scurtu, V. Luca, Doina Mihalache : Leptospiroza - aspecte clinico-biologice şi terapeutice (studiu pe 256 cazuri) ... 352
Carmen Pânzaru, D. Goţia, Tatiana Ţăranu, Vasilica Ungureanu, Gabriela Coman : Tolerance to Penicillin in *Staphylococcus pyogenes* isolated from skin infections ... 356
T. Ţăranu, D.Şt. Antohe : Studiu privind anatomia pediculilor arteriali principali ai omentum-ului mare ... 360
M.D. Cobzeanu, V. Costinescu, Daniela Rusu, D. Şt. Antohe : L'importance chirurgicale des interconnexions lymphatiques thyro-laryngo-pharyngiennes ... 365
Elena Mihaela Cărăuşu, C.B. Mihăilă, L.L. Indrei : Implicarea familiei în educaţia pentru sănătate oro-dentară a şcolarilor ... 370
Adriana Albu, L.L. Indrei, M. Albu : Probleme ale orientării profesionale la elevii cu hemipareză spastică ... 376
Mariana Pavel, Liliana Foia, Eugenia Popescu, Irina Iacobovici, Natalia Costuleanu : Activitatea unor enzime eritrocitare în cazul pacienţilor cu diferite formaţiuni tumorale la nivelul cavităţii orale ... 380
T. Petreuş, Anca Indrei, Carmen Elena Cotrutz, C. Moşoiu, C. Cotrutz : Gelatinazele în perioada periimplantară ... 384
Monica Tatarciuc, Şt. Panaite, Magda Antohe, Anca Viţalariu : Metode de prevenire a stomatopatiilor protetice la pacienţii protezaţi adjunct ... 387
Gh. Dănilă, Lenuţa Profire, M. Costuleanu : Compuşi cu structură xantinică potenţial activi în procesul inflamator ... 391

CAZURI CLINICE

G.A. Naum, V. Rusu, Maria Rusu : Multiple defecte de perfuzie detectate scintigrafic ... 397
L. Şorodoc, M. Frasin, Beatrice Benchea, T. Ciuhodaru, Ileana Zaharia : Consideraţii asupra sindromului serotoninergic pornind de la un caz clinic ... 401
Alina Pleşa, Alina Lepşa, Felicia Crumpei : Boala celiacă a adultului (enteropatia glutenică) ... 405
N. Georgescu, P. Sîrbu, D. Pencu, D. Chiriţă, D. Cionca : Osteomielita, cauză de sindrom febril prelungit la adult ... 411

TEHNICI ŞI METODE

G. Oniscu, D. Caşcaval, Anca-Irina Galaction : Procedee de purificare avansată - provocare pentru industria antibioticelor de biosinteză ... 414
R. Corcaci, Camelia Tamaş, Carmen Corcaci, Carmen Buga, R. Bandac : Pseudartroza bifocală de antebraţ secundară fracturii deschise cu leziuni de părţi moi tip III B ... 421

DIN ISTORIA MEDICINII ROMÂNEŞTI

P. Dăncescu : O invazie de insecte *Simulium columbaczese (Diptera, Smilidae)* descrisă într-o veche cronică românească ... 424

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

Viorica Gavăt : Al III-lea Simpozion Naţional de Magneziu cu participare internaţională ... 427

TEZE DE DOCTORAT

pp. 429-430

***

Noutăţi 263, 279, 306, 315, 342, 347, 351, 355, 379, 396, 400, 404, 410, 413, 423, 430

CONTENTS

EDITORIAL

I. Haulică : Professor Doctor George Emil Palade at 90 years of age ... 223
V. Rusu : Doubts on impact factor relevance in research evaluation ... 226

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

Corina Cianga, P. Cianga : Intracellular events in T lymphocyte's activation ... 229
Adriana Stanciu, C. Cotuţiu, Cornelia Amălinei : New data about ITO cell ... 235
Ortansa Stoica, Elena Braha, G. Ungureanu : The drug therapy at the beginning of genomic era (I) ... 240
I. Sandovici, Mona Corina Buhuşi, Ortansa Stoica, M. Covic : DNA repair pathways and their involvement in human diseases ... 247
Silvia Chiriac, Corina Dima-Cozma, T. Georgescu, D. Ţurcanu, G.I. Pandele : The beneficial effect of physical training in hypertension ... 258
Cristina Cijevschi, Anca Rezmireş, Cătălina Mihai, Eftimie Miuţescu : Pro-biotics in the gastrointestinal pathology ... 264
D.L. Ionescu : Microvesicular steatosis ... 268
Carmen Lăcrămioara Zamfir, L. Irimiea, Anca Indrei, L.L. Indrei, Mioara Zamfirescu, Lavinia Carja : The cell - cell interactions mechanisms and specific reactions in *zona fasciculata* celles from the adrenal gland ... 273
Cătălina Morăraşu, Mihaela Brânză, Corina Bortă, G. Morăraşu, Carelia Boza, Oana Rogojină : Communication and iatrogeny through communication ... 276

ORIGINAL PAPERS

F. Mitu, Magda Mitu : Ischemic left ventricular diastolic disfunction at females: clinical aspects ... 280
Mărioara Stan, G. Bălan, Maria Rusu, Irina Ciortescu, Florentina Popa : The scintigraphic assessment of the patients suffering from cardia achalasia, treated by pneumatic dilatation ... 286
Irina Mititiuc, A. Covic, Sabina Antoniu, Camelia Chifu, Daniela Andruşcă : The link between glomerulonephritis and hydatid disease ... 290
Crînguţa Paraschiv, Mariana Graur, Gina Butnariu, B. Mihai, Dana Constantinescu : The pathological mechanisms of glycoregulation disturbances in chronic hepatitis B and C ... 294
Antigona Trofor, Gabriela Rascarachi, Elena Popa, Irina Chiseliţă : Clinical benefits of Montelukast sodic treatement in chronic adult's asthma ... 298
Mărioara Stan, G. Bălan, Maria Rusu, Irina Ciortescu, Florentina Popa : Sequential esophageal scintigraphy contribution on cardia achalasia diagnosis ... 303
V.L. Drug, Florentina Costea, Al.D. Ciochină, O. Brădăţan, Iuliana Taraşi, Dana Mitrică, C. Stanciu : Functional digestive disorders and the relationship with psychiatric diseases .. 307
E. Târcoveanu, Alina Pleşa, N. Dănilă, C. Lupaşcu, Elena Cotea, R. Negru : Splenic hydatic cyst. Observations upon 38 cases of splenic echinococcosis ... 311
Georgeta Diaconu, D. Moraru, Ioana Grigore, Mariana Frasin : Lamotrigine in the treatment of pharmacoresistent epilepsy in children ... 316
C. Iordache, Doina Azoicăi, Anca Cristea, Veronica Sărmăşan, A. Iordache, Wanda Pintilie, Carmen Olaru, L. Cernahoschi, Tamara Roşu, Carmen Vaida, Mihaela Fărmeşanu : The ecological accident on the Siret river. A possible cyanide intoxication of children ... 319
Stela Goţia, Aurica Rugina, Evelina Moraru, O. Brumariu, Cătălina Iliescu, Alina Murgu, Doina Mihăilă, Doina Georgescu : Systemic lupus erythematosus (SLE) in children - clinical and age dependent evolutive characteristics ... 324

Manuela Ciocoiu, Magda Bădescu, Ioana Păduraru, Veronica Colev-Luca : Platelet adhesion and antioxidant therapy in the experimental stress 331
C. Diaconu, C. Dogaru, C. Iftime, Cr. Dragomir, Laurette Cozma, E. Carasevici : Could biological aggressivity markers of breast cancer alter therapeutical course? 334
Ecaterina Hanganu : The multiple tumor syndrome. Personal experience 338
Iolanda Blidaru, F. Zugun, Corina Cianga, E. Carasevici : Maternal immunophenotypic profile in normal pregnancy and preterm birth 343
Carmen Corcaci, V. Luca, Tatiana Turcu, Doina Mihalache, Carmen Dorobăţ, Oana Ficioru : *Haemophilus influenzae* meningitis - the experience of Infectious Diseases Department between 1984-2001 348
Mihaela Cătălina Luca, Carmen Dorobăţ, Carmen Corcaci, Roxana Scurtu, V. Luca, Doina Mihalache : Leptospirosis - clinico-biological and therapeutical aspects - study of 256 cases 352
Carmen Pânzaru, D. Goţia, Tatiana Ţăranu, Vasilica Ungureanu, Gabriela Coman : Tolerance to Penicillin in *Staphylococcus pyogenes* isolated from skin infections 356
T. Ţăranu, D.Şt. Antohe : A study regarding the anatomy of the main arterial pedicles of the greater omentum 360
M.D. Cobzeanu, V. Costinescu, Daniela Rusu, D. Şt. Antohe : The surgical importance of the thyrolaryngopharyngeal lymphatic interconnections 365
Elena Mihaela Cărăuşu, C.B. Mihăilă, L.L. Indrei : Family involvement in schoolchildren dental health education 370
Adriana Albu, L.L. Indrei, M. Albu : Professional guidance problems in spastic hemiparesis schoolchildren 376
Mariana Pavel, Liliana Foia, Eugenia Popescu, Irina Iacobovici, Natalia Costuleanu : Determination of several erythrocyte enzymes activity in patients with different tumors of the oral cavity 380
T. Petreuş, Anca Indrei, Carmen Elena Cotrutz, C. Moşoiu, C. Cotrutz : Gelatinases in periimplantation stage 384
Monica Tatarciuc, Şt. Panaite, Magda Antohe, Anca Viţalariu : Preventing methods of prosthetic stomatopathies concerning patients with partial removable prosthesis 387
Gh. Dănilă, Lenuţa Profire, M. Costuleanu : Xanthine derivatives compounds potential active in inflamatory process 391

CASE REPORTS

G.A. Naum, V. Rusu, Maria Rusu : Multiple perfusion defects detected by scintigraphy 397
L. Şorodoc, M. Frasin, Beatrice Benchea, T. Ciuhodaru, Ileana Zaharia : Considerations on serotoninergic syndrome based on a clinical situation 401
Alina Pleşa, Alina Lepşa, Felicia Crumpei : Celiac disease of the adult. A clinical case 405
N. Georgescu, P. Sîrbu, D. Pencu, D. Chiriţă, D. Cionca : Osteomyelitis, a cause of prolonged fever in adults 411

TEHNIQUES AND METHODS

G. Oniscu, D. Caşcaval, Anca-Irina Galaction : Methods advanced purification - the challenge for biosynthetic atibiotics industry 414
R. Corcaci, Camelia Tamaş, Carmen Corcaci, Carmen Buga, R. Bandac : Bifocal non-union of the forearm as a consequence of an open fracture type III B - a case report 421

FROM THE ROMANIAN HISTORY OF MEDICINE

P. Dăncescu : An invasion of insects *Simulium columbaczese (Diptera, Smilidae)* described in a old romanian chronicle 424

SCIENTIFIC MEETINGS

Viorica Gavăt : The IIIrd National Symposium on Magnesium with international attendance 427

PH.D. THESIS

pp. 429-430

***

News 263, 279, 306, 315, 342, 347, 351, 355, 379, 396, 400, 404, 410, 413, 423, 430

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

EDITORIAL

PROFESORUL DR. GEORGE EMIL PALADE LA 90 ANI

Născut la 12 noiembrie 1912 în Iaşi, vechea capitală a Moldovei din partea de est a României, profesorul G.E. Palade este, după cum se ştie, una din cele mai proeminente personalităţi ale lumii ştiinţifice contemporane.

Ieşean la origine, a urmat cursurile liceale la Buzău şi Facultatea de Medicină din Bucureşti pe care a absolvit-o cu brio în 1940. Încă din timpul studenţiei, a manifestat un interes deosebit pentru ştiinţele biomedicale fundamentale, având ca mentori pe profesorii Francisc Rainer şi André Boivin, de la disciplinele de anatomie şi biochimie ale facultăţii respective. Din această perioadă datează cercetările de anatomie microscopică asupra particularităţilor structurale ale nefronului la cetaceul *Delphinum delphi*, care au constituit de altfel şi subiectul tezei de doctorat.

Remarcându-se prin cercetările de anatomie macroscopică şi microscopică, tânărul medic G.E. Palade este trimis în 1946 de către profesorul Gr.T. Popa - succesorul profesorului Rainer, să se specializeze în domeniul microscopiei electronice în Statele Unite.

Devenind colaborator apropiat al profesorilor Albert Claude şi Keith Porter de la Institutul Rockefeller pentru cercetări medicale din New York, s-a afirmat în scurt timp ca unul din pionierii utilizării microscopiei electronice în cercetările fundamentale asupra celulei şi microcosmosului celular. Studiile sale s-au axat de la început asupra particularităţilor morfochimice ale membranelor şi crestelor mitocondriale, la nivelul cărora au loc bine-cunoscutele reacţii energogene oxidoreductoare. Folosind tehnica centrifugării diferenţiale şi fixarea cu tetraoxid de osmiu a mitocondriilor, profesorul Palade a studiat ultrastructura şi dispoziţia echipamentului enzimatic ale biomembranelor mitocondriale, stabilind că acestea îndeplinesc rol de veritabile „centrale biochimice" ale celulei.

Din aceeaşi perioadă, a anilor 1952-1953, datează descoperirea, în colaborare cu prof. Porter, a reticulului endoplasmic, reprezentat de sistemul canalicular al celulei, compus din vezicule, cisterne şi canale, ce asigură comunicarea atât între diversele sectoare celulare cât şi între mediul extracelular şi spaţiul perinuclear. Studiul detaliilor de structură a reticulului endoplasmic a pus în evidenţă existenţa unor zone netede şi a altora rugoase ale acestuia, prevăzute cu o serie de dilataţii, denumite cisterne terminale. Constatând că suprafaţa dantelată a reticulului endoplasmic nu este omogenă şi că atât segmentul rugos al acestuia cât şi cisternele terminale conţin numeroase particule citoplasmatice sub forma unor „bobiţe de piper", profesorul Palade şi-a intensificat cercetările asupra relaţiilor posibile între microsomii descoperiţi anterior de către Albert Claude şi reticulul endoplasmic rugos. Astfel a ajuns, în 1959, la descoperirea ribozomilor, cunoscuţi iniţial în literatură sub denumirea de „corpusculii lui Palade".

Adaptând autoradiografia la condiţiile cercetărilor de microscopie electronică, prof. Palade a constatat mai întâi că aceste mici granule cu diametrul mediu de 100 nanometri dispersate în întreaga citoplasmă celulară sau ataşate pe membrana reticulului endoplasmatic sunt bogate în ribonucleoproteine. Numărul şi conţinutul lor nucleoproteic variază în funcţie de tipul de celulă şi de starea funcţională a acesteia, fiind în general mai mare în celulele cu activitate intens secretorie. Cu ajutorul aminoacizilor marcaţi cu izotopi radioactivi, a precizat apoi că ribozomii sunt sediul proceselor de iniţiere, elongare şi formare a legăturilor peptidice din timpul biosintezei proteinelor la nivel celular. Proteinele rezultate sunt depozitate sub formă de vezicule în sacii turtiţi ai complexului Golgi, în vederea utilizării lor ulterioare. În repaus, ribozomii sunt disociaţi în două subunităţi de dimensiuni inegale cu conţinut bogat de peste 60% în ARN. Acestea se asociază în momentul biosintezei de proteine, determinând formarea ribozomilor funcţionali, grupaţi sub formă de poliribozomi sau polizomi. După cum sunt dispuşi în jurul reticulului endoplasmatic sau se găsesc sub formă liberă în citoplasma celulei, ribozomii sintetizează proteine de "export" secretate extracelular sau proteine de uz local, intracelular, necesare refacerii edificiului său macromolecular proteic. Aceste cercetări de pionierat privind relaţiile dintre structură şi funcţie la nivel subcelular au generat noi cercetări asupra sintezei, transportului, stocării şi secreţiei de proteine celulare, care continuă şi în prezent.

La rândul lor, cercetările de avangardă ale prof. Palade referitoare la ultrastructura şi biosinteza membranelor celulare şi subcelulare au adus contribuţii originale la fundamentarea biomembranologiei, ca nouă ramură a biologiei celulare, şi la explicarea transferului de informaţii la nivel intracelular, în vederea elaborării răspunsurilor tisulare specifice, contractile, nervoase sau secretorii. În esenţă este vorba de preluarea diverselor informaţii extracelulare (neuronale, hormonale, umorale etc.) de către receptorii membranari, ca traductori, ai mesajelor de ordinul întâi, şi de transferul lor în celulă cu ajutorul mesagerilor secunzi de tipul nucleotidelor ciclice (AMP şi GMP ciclic) sau a inozitoltrifosfatului şi diacilglicerolului ca factori de cuplare a excitaţiei membranare cu răspuns celular.

Referitor la mediatorii chimici ca mesageri de ordinul întâi, purtători de informaţii neuroumorale, cercetările prin microscopie electronică ale lui Palade şi Palay au stabilit încă din 1953 că aceştia sunt sintetizaţi şi stocaţi în veziculele butonilor presinaptici. De la acest nivel ei se eliberează sub influenţa schimburilor ionice generate de impulsul nervos în teritoriul postsinaptic, asigurând sensul şi unidirecţionalitatea transmiterii informaţiilor respective.

Aceste cercetări au adus noi dovezi experimentale atât în favoarea relaţiilor de contiguitate interneuronală cât şi a ultrastructurii complexe a membranelor pre- şi post-sinaptice în general. Studiul biogenezei şi reciclării membranelor celulare în condiţii de repaus şi de transport transcelular a fost şi este încă una din preocupările dominante ale prof. Palade.

Astfel, cercetările asupra membranelor şi organelor subcelulare au deschis noi căi de cunoaştere a ultrastructurii diferenţiate a materiei vii celulare, completate cu preţioase precizări de ordin biochimic şi fiziologic.

Aceste descoperiri fundamentale reprezintă doar o parte a activităţii sale de pionierat în domeniul biologiei celulare şi moleculare, care au fost onorate cu numeroase premii şi distincţii (Warren Triennial, Passano Award, Lasker Award, Duckett Jones Award, Dickson Prize etc.), întregite în 1974 cu titlul de laureat al Premiului Nobel, cea mai înaltă distincţie acordată oamenilor de ştiinţă. Aşa cum fusese caracterizat încă din 1966, cu ocazia decernării premiului Albert Lasker, prof. Palade este de fapt unul din primii exploratori ai lumii noi subcelulare, al cărei principal cartograf a devenit încă de la începuturile activităţii sale de cercetare.

În tratatul *„Molecular Cell Biology"* editat de către Darnell, Lodish şi Baltimore în 1990 (pag. 13), prof. G.E. Palade este considerat unul din principalii arhitecţi ai biologiei celulare moderne, alături de Albert Claude, Keith Porter şi Christian de Duve.

Deşi s-a afirmat că principala descoperire a prof. Palade rămâne identificarea şi precizarea rolului metabolic şi fiziologic al ribozomilor, ca fiziolog mă simt dator să menţionez aportul său la descoperirea cordului ca organ endocrin. Studiind particularităţile morfochimice ale organitelor subcelulare în diverse ţesuturi şi organe, prof. Palade împreună cu Jamieson au semnalat încă din 1966 prezenţa unor granule secretoare cu densitate microscopelectronică crescută în celulele miocardice ale inimii de şobolan. Faptul fiind confirmat ulterior şi de alţi autori, a fost întregit în 1980 de către De Bold şi colab. din Canada cu cercetări asupra conţinutului de substanţe biologic active ale granulelor respective. Astfel s-a ajuns la descoperirea factorului natriuretic atrial (ANF), ca principal hormon cardiac şi la implicarea acestuia în autoreglarea circulaţiei. În prezent se ştie că ANF este un polipeptid format din 28 aminoacizi, sintetizat şi eliberat în circulaţie de către cardiomiocitele atriale sub influenţa distensiei auriculare. Prin efectele sale, vasele dilatatoare, diuretice şi natriuretice generale, lansarea în circulaţia sanguină a ANF produsă de distensia atriilor, realizează îndepărtarea pericolului de supraîncărcare a arborelui vascular şi de suprasolicitare a pompei aspiro-respingătoare cardiace.

Implicaţiile funcţionale multiple ale descoperirii ANF au la bază aşadar cercetările prioritare ale prof. Palade asupra granulelor secretoare ale celulelor miocardice. La rândul lor, preocupările sale dominante de biologie moleculară asupra structurii şi funcţiilor organitelor subcelulare continuă să aducă noi şi valoroase precizări cognitive. Una dintre descoperirile recente priveşte participarea veziculelor plasmalemale (caveolelor) la realizarea proceselor de fuziune, fisiune şi transport vezicular caracteristice transcitozei endoteliale microvasculare sub formă de complexe lipoproteice supramoleculare.

Din cele succint relatate rezultă că, studiind particularităţile structurale, biochimice şi funcţionale ale celulei în general şi organitelor subcelulare în particular, acest mare creator de ştiinţă şi şcoală, explorator al microcosmosului celular a smuls noi aşchii din stânca de granit a necunoscutelor materii vii atât pe plan structural cât şi din punct de vedere funcţional. Prin cercetările sale multidisciplinare, profesorul Palade a pus bazele biologiei celulare şi moleculare moderne, ca nouă specialitate de graniţă între ştiinţele biologice şi medicale. După opinia sa: *"Functions must be understood in term of structures and structures be understood in term of chemistry"* întrucât structura, metabolismul şi funcţia sunt doar laturi diferite ale înţelegerii unitare a materiei vii la nivelul celular şi subcelular.

Acad. *I. Haulică*

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

EDITORIAL

ÎNDOIELI ASUPRA RELEVANŢEI FACTORULUI DE IMPACT ÎN EVALUAREA CERCETĂRII

Aparent infailibil, devenit frecvent, îndeosebi în ţările dezvoltate, principalul criteriu de apreciere a capacităţii ştiinţifice în cadrul unor concursuri, factorul de impact (FI) este în ultimii ani contestat. Pentru cine se îndoieşte cităm câteva titluri ale unor articole publicate în reviste de prestigiu : S. Hansson - Impact factor as a misleading tool in evaluation of medical journals, *Lancet*, 1995, 346, 906 ; P.O. Seglen - Why the impact factor of journals should not be used for evaluating research, *BMJ*, 1997, 314, 498-502 ; F. Hecht, B.K. Hecht, C. Lowy - Impact factor limits funding, *Lancet*, 1997, 350, 1035 ; A.A. Sandberg - The journal „impact factor" : a misnamed, misleading, misused measure, *Cancer Genet Cytogenet*, 1998, 104, 77-81 ; M. Baylis, M. Gravenor, R. Kao - Sprucing up one's impact factor, *Nature*, 1999, 401, 322 ; C. Dumontier, R. Nizard, A. Santet - Le facteur impact, ou pour publier faut-il choisir entre la Revue de Chirurgie Orthopédique et l'impact factor ?, *Rev Chir Orthoped*, 2001, 87, 115-128.

Cum s-a ajuns la contestarea celui mai important indice scientometric? Mai întâi, puţină istorie. În anul 1960, americanul Eugene Garfield a avut ideea excepţională de a întemeia *Institute for Scientific Information* (ISI - 3600 Market Street, Philadelphia, PA, 19104 USA), în prezent fiind *Chairman Emeritus*. Scopul principal al ISI a fost o ierarhizare a revistelor în funcţie de numărul de articole publicate şi citate, acceptându-se, logic, că o revistă este cu atât mai citită cu cât articolele acesteia sunt cuprinse în referinţele din articolele apărute ulterior. În acest scop, Eugen Garfield a dezvoltat, împreună cu colaboratorii săi, o bază de date fără egal în lume, deoarece în prezent sunt înregistrate anual peste 25 de milioane de citări, dintre care 14 milioane provin din cele 6500 reviste cuprinse în *Science Citation Index* (SCI). *Journal of Citation Reports* (JCR) este o publicaţie derivată din SCI, care apare din anul 1975 şi publică anual FI al revistelor, un clasament al revistelor ştiinţifice, o grupare a acestora pe specialităţi etc. Selecţia pentru JCR a diferitelor reviste depinde, în general, de citarea acestora în bazele de date (*Index Medicus*, *Current Contents*, *Medline* ...). Indicele de ierarhizare a fost denumit *factor de impact* (FI). Acesta reprezintă raportul dintre numărul de citări ale articolelor dintr-o anumită revistă şi numărul de articole publicate în revista respectivă. În general se utilizează pentru un anumit an *n*, publicaţiile celor doi ani precedenţi (*n-1* şi *n-2*). De exemplu, o revistă care a publicat 250 de articole în anii *n-2* şi *n-1*, dacă, articolele respective au fost citate de 475 de ori în anul *n*, va avea un FI de 475/250, adică de 1,9.

Analiza cea mai aprofundată a cauzelor care determină limitele FI, până la contestarea acestuia, aparţine lui P. O. Seglen. Autorul menţionat se referă mai întâi la calitatea articolelor citate şi la unele probleme ale bazei de date ISI (adică, de fapt, la premisele factorului de impact), pentru ca, în continuare, să prezinte limitele FI. Iată de ce, după P. O. Seglen, *citarea articolelor într-o publicaţie nu reprezintă proba calităţii acestora* : • primul criteriu al citării unui articol este interesul său pentru cercetare şi nu calitatea ; • bibliografia unei publicaţii este incompletă, din raţiuni editoriale ; • autorii cunosc doar parţial literatura asupra subiectului (cea în engleză, pentru că alte limbi, chiar de circulaţie, sunt ignorate aproape total) ; • sunt preferate referinţele secundare, adică articolele de sinteză, referinţele originale fiind mai greu de găsit ; • unii autori copiază referinţe de la un articol la altul, fără să verifice interesul lor ştiinţific ; • autorii aleg de preferinţă referinţe care susţin argumente proprii ; • măgulirea efectivă a corectorilor potenţiali, citarea prietenilor sau a colegilor apropiaţi ; • alegerea unor referinţe „la modă", îndeosebi pentru subiectele controversate ; • auto-citarea, care poate ajunge la 30% din referinţe sau chiar mai mult ; • comunicările personale, uneori importante, nu sunt luate în considerare.

După acelaşi autor, *baza de date ISI prezintă o serie de probleme tehnice* : • numărul de reviste incluse este incomplet şi selecţia „aleatorie" ; • specialităţile sau domeniile de cercetare sunt acoperite în mod variabil ; numărul de reviste incluse variază de la un an la altul ; • cărţile nu sunt luate în considerare ; • favorizare a englezei şi a cercetătorilor americani ; • căutarea în baza de date nu se poate efectua decât pentru primul autor ; • erori de introducere a datelor (până la 25%), îndeosebi ortografice ; • sinonimele şi omonimia (îndeosebi în cazul autorilor japonezi).

La rândul său, *FI prezintă limite certe*, unele decurgând din referirile de mai sus la calitatea articolelor şi problemele bazei de date : ❖ FI nu diferenţiază revistele de cercetare clinică sau fundamentală de cele care publică sinteze bibliografice ; ❖ FI nu reflectă valoarea individuală a articolelor şi prezintă o corelaţie slabă cu frecvenţa reală de citare a articolelor ; ❖ autorii utilizează alte criterii decât FI când trimit un articol spre publicare ; ❖ nu se efectuează corecţii pentru auto-citări, iar trecerile în revistă generale cresc artificial FI ; ❖ presiunea selectivă a revistelor : în articole se află citări preferenţiale ale revistelor în care acestea sunt publicate ; ❖ revistele cuprinse în bazele de date pot varia de la un an la altul, iar publicaţiile engleze şi îndeosebi cele americane sunt favorizate ; ❖ FI depinde de numărul de referinţe per articol din domeniul respectiv, ca şi de dinamica domeniului de cercetare (sunt favorizate domeniile în care literatura se perimează rapid) ; ❖ specializările de vârf au în general FI mici ; ❖ revistele de cercetare fundamentală au un FI mai bun decât cele de cercetare clinică ; ❖ în fine, frecvenţa citării unui articol determină FI al unei reviste şi nu invers.

Din cele de mai sus rezultă clar că FI nu este infailibil, ci prezintă o serie de limite certe, remedierea unora fiind absolut necesară. Câteva referiri mai aprofundate, asupra unora dintre aspectele semnalate anterior, pot fi încă şi mai edificatoare decât enumerările de mai sus.

Dacă se examinează clasamentul „celor mai bune 25 de reviste" în funcţie de FI, se constată că 15 dintre acestea sunt publicaţii care conţin treceri în revistă. Un autor preferă să utilizeze o sinteză bibliografică deoarece găseşte mai uşor referinţele bibliografice de care are nevoie pentru discutarea datelor din articolul său original. Rezultă că o soluţie sigură şi rapidă pentru avansarea în ierarhia FI a unei reviste este creşterea numărului de articole conţinând sinteze bibliografice.

Observaţia care a declanşat cele mai numeroase discuţii este următoarea : *utilizarea FI pentru a aprecia valoarea individuală a unui articol este adesea o eroare* ! Aceasta, deoarece într-o anume revistă articolele au valori ştiinţifice extrem de diferite. Frecvent, cel puţin jumătate dintre articole sunt foarte rar citate, ceea ce înseamnă fie că nu prezintă interes, fie că nu sunt citite. Pe de altă parte, un articol genial poate fi citat de mii de ori, dacă toate celelalte articole ale revistei nu prezintă interes, FI va fi redus. După cum, citarea extrem de frecventă a unui articol, nu înseamnă neapărat o calitate certă, din simplul motiv că articolele care stârnesc controverse au mult mai multe şanse să fie citate. De altfel, la unele reviste se observă tentaţia de a publica articole revizioniste sau cu probleme de etică. Şi, totuşi, de FI au depins - şi mai depind încă - în multe ţări destinele unor cercetători sau universitari, inclusiv din domeniile clinice!

Este interesant că în timp ce revistele dedicate specializărilor clinice citează articole de cercetare fundamentală, situaţia inversă nu este adevărată. După cum, cu cât o specialitate este mai „largă", cu atât creşte probabilitatea citărilor, inevitabil, autorii provenind din specializările „limitate" fiind dezavantajaţi. Iată ce scria C. Lowly în *Lancet* (revista cu FI ridicat!): *„din cauza FI al revistelor acestora, anumite discipline ca Gerontologia, Dermatologia şi Ortopedia trebuie evitate"* (Impact factor limiting studies, *Lancet*, 1997, 350, 1035).

În calculul FI ar trebui să se ţină seama de toate aspectele semnalate mai sus, ceea ce este extrem de dificil de realizat, dacă nu imposibil. Dacă FI se dovedeşte interpretabil în ceea ce priveşte ierarhizarea revistelor, utilizarea sa pentru evaluarea capacităţii umane este de-a dreptul discutabilă. De altfel, E. Garfield, inventatorul FI, s-a pronunţat foarte clar: *„Nu trebuie niciodată utilizat FI pentru evaluarea carierei unei persoane, în afara unor circumstanţe excepţionale. Evaluarea unui candidat de către membrii facultăţii este mult mai importantă"* (în *BMJ*, 1996, 313, 412). Este interesant că extensia FI de la evaluarea revistelor la cea a autorilor s-a exprimat îndeosebi în Europa. Dacă pentru evaluarea individuală şi a laboratoarelor (sau departamentelor) se apreciază că FI trebuie asociat şi cu alţi indicatori, dimpotrivă, asupra utilizării acestuia pentru compararea producţiei publicistice a diferitelor naţiuni nu sunt controverse.

Destul de curios, dar E. Garfield susţine că *„ideea conform căreia revistele scrise în altă limbă decât engleza nu au şansa să fie citate este neadevărată. În SCI sunt prelucrate toate referinţele din revistele citate, cu excepţia celor în alfabete exotice precum cele chinez şi japonez"* (în *Der Unfallchirurg*, 1998, 48(2), p.413). El adaugă, că deşi vorbitorii de limbă engleză nu citesc, de regulă, articole în alte limbi, ei au acces la rezumatele în engleză.

Discuţiile asupra FI continuă. Însuşi Eugen Garfield participă la o serie de reuniuni în care se încearcă o ameliorare a celui mai important indice scientometric. Cum se va ieşi din impas? În locul unui răspuns, să încheiem cu ceea ce scria recent E. Garfield: *„Am menţionat ideea FI pentru prima oară în 1955. Pe atunci nu îmi trecea prin minte că va veni o zi când el va deveni subiectul unei controverse răspîndite. Asemenea energiei nucleare, FI a început să fie o fericire îndoielnică. Eu cred că dacă este utilizat constructiv poate fi recunoscut, pe când pe mâini rele poate duce la abuz".*

Prof. dr. Valeriu Rusu
redactor-şef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

EVENIMENTE INTRACELULARE ÎN ACTIVAREA LIMFOCITULUI T

Corina Cianga[1], **P. Cianga**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
1 Facultatea de Medicină Stomatologică
2 Facultatea de Medicină
Disciplina de Imunologie

INTRACELLULAR EVENTS IN T LYMPHOCYTE'S ACTIVATION (Abstract): Adaptive immune responses are not initiated at the site where a pathogen first establishes a focus of infection. They occur in the organized peripheral lymphoid tissues, to which the pathogen or its products are transported, trapped, captured by specialized cells, called antigen-presenting cells (APC), which process and present the antigen to T lymphocytes. Activation of naive T cells requires two signals: the first signal is represented by the specific recognition of a foreign peptide fragment bound to a self MHC molecule, but this is not enough. The second signal, called co-stimulatory signal is represented by other molecules, expressed on the membrane or secreted by the APCs for which T cells express specific ligands. Binding of antigen to the T-cell receptor initiates a series of biochemical changes within the T cell, involving a large number of molecules. **Key words**: T LYMPHOCYTE, ACTIVATION, APC (ANTIGEN-PRESENTING CELL), CO-STIMULATORY SIGNAL.

Activarea limfocitelor T este un proces complex, care implică receptori de suprafaţă şi o mare varietate de molecule asociate. Termenul de activare este relativ imprecis din punct de vedere temporal, pentru că el presupune atât cuplarea secvenţială a moleculelor de suprafaţă şi evenimentele metabolice extrem de precoce, cum sunt transmisiile semnalelor, care durează secunde sau minute, cât şi evenimente tardive, ce apar după ore, materializate prin sinteza de proteine, de structură şi secretate, cum ar fi limfokinele. Tot activarea presupune şi evenimente foarte tardive, ce se produc după zile, cum este diviziunea celulară.

Etapa iniţială, a semnalelor, poate, la rândul ei, să fie divizată în funcţie de timp, în mai multe compartimente, care, în ansamblu, au fost cuprinse în termenul de "cascadă". În această cascadă, se pot distinge trei compartimente: 1) receptorii membranari, 2) sistemele de cuplaj, 3) mesagerii secundari şi evenimentele biochimice pe care aceştia le declanşează.

1. RECEPTORII MEMBRANARI

Receptorul pentru antigen. Limfocitele, ca şi alte celule eucariote, au nevoie pentru a funcţiona, de informaţii primite din micromediu. In cadrul sistemului imun, informaţiile sunt reprezentate de antigene (Ag), pentru care limfocitele T şi B sunt dirijate specific. TCR (receptorul pentru antigen al limfocitului T) este constituit dintr-un heterodimer, ab sau gd, responsabil de recunoaşterea antigenului prezentat de celulele accesorii sub formă de fragmente peptidice asociate cu molecule MHC (complex major de histocompatibilitate) clasă I sau clasă II. Heterodimerul este asociat cu un complex invariant, CD3, format din mai multe lanţuri: g, d, e, z, acesta din urmă găsindu-se sub formă de homodimer z/z. Unii autori susţin că în componenţa CD3 mai există un lanţ, h, care participă la transmiterea semnalului fie sub formă de homodimer h/h, fie în combinaţie cu z, heterodimerul h/z (8, 19).

Molecule co-stimulatoare. Alături de structurile implicate în recunoaşterea specifică a antigenului, numeroase alte proteine membranare participă la declanşarea răspunsului imun. Afinitatea TCR pentru antigen, definită în forţe fizice, este în general slabă. Pentru ca interacţiunea să fie stabilă este necesară participarea unor molecule numite molecule co-stimulatoare. In paralel cu rolul de stabilizare a interacţiunii, aceste molecule pot avea, prin intermediul domeniilor lor intracitoplasmatice, activitate transducţională. Un exemplu elocvent este molecula CD4 de la nivelul celulelor Th (limfocite T helper) (13) şi echivalentul său CD8 exprimat de CTL (limfocite T citotoxice). Molecula CD4, glicoproteină exprimată ca monomer, recunoaşte pe suprafaţa celulelor prezentatoare de antigen (APC) determinanţi non-polimorfici ai MHC II, participând la stabilizarea interacţiunii limfocit T/APC. CD4 are si o veritabilă activitate de co-receptor fiind asociat, intracitoplasmatic, cu o tirozin-kinază, p56lck.

CD8 este exprimată pe membrana limfocitelor T citotoxice ca heterodimer, ab, recunoaşte pe suprafaţa celulelor ţintă determinanţi non-polimorfici ai MHC I, iar funcţional, activitatea sa este analogă cu cea a CD4.

CD2, moleculă de adeziune exprimată de limfocitele T, interacţionează cu LFA3 (Leukocyte Function-associated Antigen-3, CD58) de pe membrana APC sau a celulelor ţintă (27).

CD28 este o moleculă co-stimulatoare a cărei funcţie pare a fi de reglare a producţiei de limfokine, în special de interleukină-2 (22). Liganzii săi sunt reprezentaţi de membrii familiei B7/BB-1 (CD80, CD86), prezenţi pe APC. Activarea completă a unui limfocit T necesită şi angajarea moleculei CD28 de către liganzii săi (14). În absenţa acestui semnal co-stimulator, implicarea unică a TCR poate induce anergie sau chiar moarte celulară prin apoptoză (16).

CTLA4 este omologă structural cu CD28. Ea a fost evidentiată numai pe suprafaţa limfocitelor T activate *in vitro* şi, la şoarece, mediază o funcţie inhibitoare. *In vivo*, CTLA4 a fost identificată pe suprafaţa unor subseturi de limfocite T din aria clară a centrilor germinali (5, 6) din ganglionii limfatici sau splină şi pe un subset major de timocite medulare, CD4+/CD8-. Creşterea numărului de limfocite CTLA4+ în centrii germinali şi în medulara timică sugerează un rol esenţial inhibitor pentru această moleculă (15).

Tirozin-fosforilarea este un mecanism esenţial în cascada necesară transmiterii semnalelor ce controlează proliferarea celulară, diferenţierea şi migrarea lor. Reglarea acestui mecanism se realizează prin activitatea protein tirozin-kinazelor şi a protein tirozin-fosfatazelor (26). Din acest punct de vedere, molecula CD45 are un rol important în activarea celulelor T (2, 17). Porţiunea intracitoplasmatică funcţionează ca tirozin fosfatază a cărei prezenţă este necesară activării prin complexul TCR/CD3 şi modulării activităţii diferitelor tirozin kinaze stimulate via aceşti receptori. CD45 face parte dintr-o familie de glicoproteine (CD45RA, CD45RO, CD45RB, CD45RC), dintre care la nivelul celulelor T mature coexistă CD45RO şi CD45RA. Aceasta sugerează existenţa unor liganzi diferiţi. La om, ligandul ar putea fi CD22, prezent pe celulele B în două izoforme, a şi b. CD22b interacţionează numai cu CD45RO de pe limfocitele T. Necesitatea implicării CD45 în iniţierea semnalizării indusă specific de antigen se bazează pe capacitatea sa reglatoare, manifestată asupra familiei Src-tirozin kinazelor. Prin defosforilarea unui situs inhibitor de la capătul C-terminal al acestor kinaze, CD45 induce activarea şi intensificarea activităţii lor kinazice.

2. SISTEMELE DE CUPLAJ

Cuprind proteine capabile să interacţioneze cu porţiunea intracelulară a receptorului în timpul stimulării şi să transmită semnalul în aval. Ele au rol în amplificarea semnalului, ceea ce permite creşterea intensităţii şi a eficacităţii răspunsului celular. În celulele eucariote există două mari sisteme de cuplaj: proteinele G, numite şi heterotrimerice şi tirozin kinazele.

a. **Proteinele G heterotrimerice** sunt alcătuite din trei lanţuri, a, b şi g, care, în repaus, formează un complex inactiv. La nivelul subunităţii a este fixată o moleculă guadenozin difosfat (GDP). Urmare a legării TCR de către ligandul său se produce la nivelul subunităţii a o modificare conformaţională şi GDP este înlocuită de o moleculă guadenozin trifosfat (GTP). Complexul abg se disociază în a/GTP şi bg. Forma a/GTP este activă şi stimulează mai departe efectorii cu care este cuplată. Alături de proteinele G heterotrimerice există şi proteine G "mici", care leagă GTP sau GDP şi posedă activitate GTP-azică. Ele sunt implicate în procesele de sinteză şi secreţie. Familia proto-oncogenelor ras (p21ras) cuprinde mai mult de treizeci de membri şi va face obiectul unei abordări ulterioare, întrucât ea intervine în transducerea semnalului (12).

b. **Tirozin-kinazele**. Receptorii care nu au activitate kinazică intrinsecă sunt legaţi de tirozin-kinaze endogene, capabile să recruteze şi să activeze substraturi. Acest tip complex de mecanism este implicat în transducerea semnalului via TCR (12) ale cărui lanţuri componente nu au activitate tirozin-kinazică intrinsecă. Cel puţin două familii de tirozin-kinaze se cuplează cu receptorii celulelor T după activarea acestora: familia src şi familia syk kinaze.

Cele mai cunoscute src tirozin-kinaze, implicate în activarea limfocitelor T, sunt p56lck şi p59fyn (28). p56lck este o proteină de 56 kDa asociată cu domeniile intracitoplasmatice ale moleculelor CD4 sau CD8 şi exprimată cvasi-exclusiv de limfocitele T mature şi timocite. In repaus, reziduul Tyr 505 este fosforilat, mascând situsul catalitic al kinazei şi împiedicându-l să fosforileze substraturile sale. Defosforilarea acestui reziduu de către fosfataze, ca molecula CD45, evidenţiază situsul catalitic, permiţând enzimei autofosforilarea. A doua kinază importantă implicată în transducerea semnalului de activare via TCR este p59fyn. Spre deosebire de p56lck, p59fyn se găseşte la nivelul mai multor tipuri celulare. Controlul activităţii sale depinde de statusul fosforilat sau nu al reziduurilor tirozinice prezente în domeniul reglator (7).

CD45 este dotată cu activitate fosfatazică şi este esenţială pentru desfăşurarea unui răspuns T. Se pare că CD45 furnizează un semnal ce constă în defosforilarea unuia sau mai multor substraturi, printre care p56lck (2, 17).

Kinazele din familia syk/ZAP-70, kinaze intracelulare, joacă un rol important în activarea limfocitelor T. ZAP-70 este o proteină de 70 kDa care co-precipită cu lanţul z al moleculei CD3, dar numai în urma stimulării acesteia. Asocierea cu CD3 este foarte rapidă, 15 secunde după debutul activării (23), kinaza fiind capabilă să fosforileze lanţul z al CD3.

Studii recente au permis propunerea unui model al etapelor celor mai precoce ale transducţiei semnalului via receptorul T:

- angajarea specifică a câtorva molecule TCR ce recunosc antigenul;
- fosforilarea reziduurilor tirozinice din componenţa lanţurilor CD3, z şi h, a receptorilor angajaţi de kinaze din grupul src, asociate sau din imediata apropiere;
- legarea ZAP-70 la lanţurile CD3 şi autofosforilarea kinazei;
- recrutarea în acest complex a p56lck şi a moleculei CD4 care se va asocia cu molecula MHC clasă II, ceea ce conduce la stabilizarea interacţiunii până la declanşarea răspunsului. Acest model sugerează

că activarea nu se produce decât după formarea unui complex multimolecular ce conţine mai multe kinaze şi în care interacţiunile proteină-proteină joacă un rol cheie. Acestui complex i se vor asocia efectorii propriu-zişi ai răspunsului.

3. MESAGERII SECUNDARI ŞI SUBSTRATURILE LOR

În decursul activării, numeroase proteine sunt fosforilate foarte rapid, în câteva secunde, la nivelul reziduurilor lor tirozinice. Exemplul tipic pentru aceste substraturi este fosfolipaza C g (PLCg). Rolul esenţial al activării PLCg la nivelul limfocitelor explică concentraţia mare a isoformelor g1 şi g2 în aceste celule (24). PLCg catalizează hidroliza fosfolipidelor membranare şi în special a celor trei ce conţin inozitol : fosfatidilinozitol (PI), fosfatidilinozitol 4-monofosfat (PIP) şi fosfatidilinozitil 4,5-difosfat (PIP2). Clivajul PIP2 conduce la generarea a două componente, inozitol (1,4,5)-trifosfat (IP3) şi diacylglicerol (DAG). Aceste produse sunt mesagerii secundari capabili să declanşeze două evenimente esenţiale pentru extinderea activării.

IP3 are un rol fundamental de creştere a nivelului intracelular de calciu, care se observă la câteva secunde de la stimulare (3). Receptorul pentru IP3 este exprimat la nivelul organitelor celulare, iar interacţiunea sa cu IP3 produce deschiderea canalelor de Ca^{2+} (3). Mobilizarea Ca^{2+} din rezerve este completată de un influx calcic din mediul extracelular (4). Mai multe clase de proteine intracelulare, printre care calmodulina sunt activate de legarea Ca^{2+}.

Calmodulina (CaM) este o proteină citoplasmatică de 17 kDa care poate fixa 4 ioni de Ca^{2+}, după care, complexul Ca^{2+}/CaM se fixează pe substratul său enzimatic, calcineurina, fosfatază Ca^{2+}-dependentă, a cărei importanţă a fost demonstrată indirect prin studii asupra ciclosporinei şi a FK506 (tacrolimus). Aceşti imunosupresori interferă cu căile biochimice de activare a factorului de reglare a transcripţiei NF-AT, esenţial pentru expresia genei pentru IL-2. Acţiunea inhibitorie se produce prin blocarea fixării complexelor Ca^{2+}/CaM pe calcineurină.

Al doilea mesager secundar, rezultat din hidroliza fosfatidil-inozitol-4, 5-difosfat de către PLCg este DAG. Acesta activează şi reglează o familie de proteine din care face parte protein kinaza C (PKC). După fixarea la DAG, toate isoformele PKC cunoscute catalizează fosforilarea unor proteine (21) intervenind în fenomenele de secreţie şi exocitoză, neurotransmisie, transportul ionilor, contracţia musculaturii netede, metabolismul glucidic şi controlează expresia a numeroase gene, prin activarea factorului de transcripţie, NFkB. Substraturile PKC rămân încă puţin cunoscute *in vivo*.

Activarea ras de către PLCg declanşază o a treia cascadă enzimatică. p21 ras este o proteină G mică, care formează subunitatea a a proteinelor G heterotrimerice, având capacitatea de a fixa GDP sau GTP într-o manieră reversibilă. Trecerea de la forma inactivă, ras/GDP la forma activă, legată de GTP, se face sub acţiunea proteinelor cunoscute sub numele de "guanine nucleotide exchange factors" (GEFs), dintre care cea mai cunoscută este proteina Sos, şi a unui factor "adaptator", Grb2. Grb2 este o proteină care interacţionează cu receptorul tirozin-kinazic printr-un domeniu şi cu proteina Sos, printr-un alt domeniu, fiind activată la nivelul unde se produce schimbarea ras/GDP în ras/GTP. Recent, s-a evidenţiat că o proteină tirozin-fosforilată consecutiv activării TCR, proteina Shc, co-imunoprecipită cu Grb şi lanţul z al CD3, sugerând că legarea receptorului T cu complexul Grb/Sos ar fi indirectă, mediată de interacţiunea directă dintre proteina ZAP-70 şi Shc.

În aval de ras, funcţionează sistemul MAPK (mitogen associated protein kinases). MAP kinazele sunt Ser/Thr kinaze activate prin fosforilare de un mare număr de activatori : factori de creştere cuplaţi cu tirozin-kinazele, agonişti ai PKC, receptori cuplaţi la "tirozin-kinaze non-receptoare", agonişti ai Ca^{2+}. Totul converge, mai mult sau mai puţin către proteina ras, sugerând relaţia ras-MAPK. Fosforilarea MAPK (care se poate autofosforila la nivelul tirozinei) este catalizată de o kinază MAPK (MAPK.K) sau raf, situată în aval de ras. S-a demonstrat recent că complexul ras/GTP, dar nu şi ras/GDP, fixează raf. MAP-kinazele sunt implicate în reglarea transcripţiei şi a transducţiei. În repaus, MAPK este dispersată în citosol. După activare, ea migrează spre nucleu, fosforilând factori transcripţionali, cum ar fi c-Jun, care formează cu c-Fos homo-şi heterodimeri (complexul AP-1). Ea poate, de asemenea, fosforila situsuri din domeniul de legare a ADN (DNA binding domain), cu efect inhibitor.

Astăzi este posibilă integrarea ras în schema generală a activării. În amonte de ras, par să fie implicaţi, via complexul Grb2/Sos (10), receptorii dotaţi cu activitate tirozin-kinazică sau cei cuplaţi la tirozin-kinaze. O problemă rămasă actuală este cea a proteinei PKC, al cărei loc în schemă este încă incert. În funcţie de modelul celular şi de tipul de activare, ea poate fi integrată în aval sau în amonte de ras. În celulele T (20) coexistă 2 căi de activare a Ras : una prin intermediul PKC, cealaltă prin intermediul tirozin-kinazelor (11). Toate acestea demonstrează rolul fundamental pe care îl joacă proteina ras în activarea a numeroşi factori transcripţionali, dintre care unul important este cel necesar derepresiei genei ce codează receptorul pentru interleukina-2 (25).

Trebuie, de asemenea, menţionată existenţa unei alte kinaze, PI3' kinaza, activată şi ea în urma acestei cascade de activare. Ea inhibă activitatea PLCg şi deci generarea IP3, indicând că ar putea fi implicată într-un feed-back de control al căii de transmitere a semnalelor de activare celulară (9).

În final, imaginea care se formează asupra evenimentelor citoplasmatice, declanşate de legarea antigenului la receptorii specifici ai limfocitelor T, este aceea a mai multor căi principale, care duc, fiecare, la activarea a diferiţi factori transcripţionali, absolut necesari pentru derepresarea şi transcripţia genelor ce guvernează proliferarea şi diferenţierea celulară (25).

BIBLIOGRAFIE

1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S., *Cellular and Molecular Immunology*, 4th ed., Ed. WB Saunders Comp, Philadephia, 2000, 161-181.
2. Alexander D., Shiroo M., Robinson A., Biffen M., Shivnan E., The role of CD45 in T-cell activation-resolving the paradoxes?, *Immunol Today,* 1992, 13, 477-480.
3. Berridge M.J., Inositol trisphosphate and calcium signalling, *Nature,* 1993, 361, 315-319.
4. Bismuth G., Trautmann A., Debre P., Calcium et activation lymphocytaire, *Med Sci*, 1990, 6, 762-765.
5. Broker B.M., Castan J., Tenner-Racz K., Racz P., Fleischer B., Accumulation of CTLA4-expressing T lymphocytes in the germinal centers of human lymphoid tissues, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 2-7.
6. Brunner M.C., Chan F., Hinkel C., Hanke J., Winoto A., Allison J.P., The role of CTLA-4 during the activation of resting CD4+ T-cells, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 56-61.
7. Campbell K.S., Cooper S., Yates S., Buder A., Characterization of an intracellular protein that interacts with the amino terminal domain of p59fyn kinase, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 57-64.
8. Chan A.C., Irving B.A., Weiss A., New insights into T-cell antigen receptor structure and signal transduction, *Curr Op Immunol*, 1992, 4, 246-250.

9. Collette Y., Ghiotto M., Olive D., CD28 can promote T-cell survival through both PI3K-dependent and -independent mechanisms, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 3-9.
10. Downward J., The GRB2/Sem-5 adaptor protein, *FEBS Lett*, 1994, 338, 113-119.
11. Feig L.A., The many roads that lead to Ras, *Science*, 1993, 260, 767-773.
12. Irie H.Y., Crooks M.E.C., Littman D.R., Burakoff S.J., The role of CD8beta in T cell development may be due to its regulation of CD8a-associated Lck kinase activity, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 57-62.
13. Janeway C..A., The role of CD4 in T-cell activation: accesory molecule or co-receptor, *Immunol Today*, 1989, 10, 234-340.
14. Kilpinen S., Hurme M., CD3/CD28 activation of human naive neonatal T cells, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 55-61.
15. Laszlo G., Cervenak L., Expression and costimulatory capacity of CTLA-4 ligands on several different murine cells, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 52-58.
16. Lorre K., Van de Voorde A., De Waele P., De Boer M., Boon L., Ossevoort M., Jonker M., Induction of transplantation tolerance by blockade of the B7-CD28 costimulatory pathway, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 53-58.
17. Ledbetter J.A., Deans J.P., Aruffo A., Grosmaire L.S., Kanner S.B., Bolen J.B., Schieven G.L., CD4, CD8 and the role of CD45 in T-cell activation, *Curr Op Immunol*, 1993, 5, 334-339.
18. Lippert E., Jacques Y., Hermouet S., Inactivation of heterotrimeric Gi2 proteins in human T-cells results in reduced IL-2 production, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 64-71.
19. Malissen B., Schmitt-Verhulst A.M., Transmembrane signalling through the T-cell receptor- CD3 complex, *Curr Op Immunol*, 1993, 5, 324-329.
20. McCormick F., How receptors turn Ras on, *Nature*, 1993, 363, 15-21.
21. Nishizuka Y., Protein kinase C and T cell activation, *Eur J Biochem*, 1990, 189, 205-210.
22. Pioli C., Pucci S., Barile S., Barattini P., Goso C., Frasca D., Doria G., Cytokine production in CD4 cells from aging mice as induced by CD28 costimulation, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 52-58.
23. Rhoda D., Beyers A.D., Recruitement of cytoplasmic molecules to the tyrosine kinase Zap-70 in T cells, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 67-73.
24. Rhee S.G., Inositol Phospholipid-specific phospholipase C: interaction of the g1 isoform with tyrosine kinase, *TIBS*, 1991, 16, 297-302.
25. Ruderman J.V., Forging a path to the nucleus, *Science*, 1993, 260, 1588-1593.
26. Trowbridge I.S., CD45. A prototype for transmembrane protein tyrosine phosphatases, *J Biol Chem*, 1991, 266, 23517-23523.
27. Viola A., Tuosto L., Salio M., Linkert S., Acuto O., Lanzavecchia., CD4 and CD8 can be recruited to triggered T cell receptors in the absence of interaction with the cognate MHC molecules, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 59-64.
28. Veillette A., Davidson D., Src-related protein tyrosine kinases and T-cell receptor signaling, *TIG*, 1992, 8, 61-67.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

ACTUALITĂŢI PRIVIND CELULA ITO

Adriana Stanciu, C. Cotuţiu, Cornelia Amălinei
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Histologie

NEW DATA ABOUT ITO CELL (Abstract): Ito cells (the fat-storing cells) are stellate cells located in the space of Disse. They can be selectively stained with gold chloride, but their distinguishing feature in routine histological preparations is the presence of multiple lipid droplets in their cytoplasm. Ito cells have the capacity to accumulate exogenously administered vitamin A as retinyl esters in lipid droplets. The quantity of vitamin A, which is stoked into Ito cells, decreases progressively in liver injury, like chronic alcohol intake. Also, the fat-storing cells are the principal cellular source of collagen and other extracellular substances in normal as well as fibrotic liver. Liver injury is followed by an increase in the number of the fat-storing cells. **Key words**: ITO CELL, VITAMIN A, EXTRACELLULAR MATRIX

MICROSCOPIE OPTICĂ ŞI ELECTRONICĂ

Sinusoidele hepatice nu au pericite asociate, dar extraluminal la punctul de asociere a două hepatocite se găsesc celulele Ito (celulele interstiţiale, lipocitele). Aceste celule au fost pentru prima dată descrise de către Ito şi Nemoto în 1952. Originea acestor celule este din celulele mezenchimale din septul transvers, ele apărând precoce în perioada embrionară şi participând la structurarea capilarului sinusoid hepatic.

Celulele Ito reprezintă cca. 15% din totalul celulelor capilarului sinusoid şi $1 \pm 0{,}2\%$ din volumul ţesutului hepatic. Ca număr, s-a observat că există între 5-20 de celule Ito la 100 de hepatocite sau $18 \pm 1{,}5/0{,}1 mm^3$ de ţesut hepatic, iar studiile au arătat că 25% dintre acestea apar ca neavând lipide stocate în citoplasmă (2).

Celulele Ito sunt celule care nu se pot observa pe secţiunile histologice în coloraţiile uzuale. Folosindu-se coloraţii speciale (cum este coloraţia cu clorură de aur) sau metode imunohistochimice (ca reacţia anti--desmină) s-a constatat că celulele Ito au o distribuţie inegală în cadrul lobulului clasic hepatic. Studii mai recente au indicat existenţa şi de celule Ito care sunt desmin-negative. Aceste celule sunt localizate mai ales în zona pericentrală a lobulului clasic hepatic, în timp ce celulele Ito desmin-pozitive sunt localizate în special în zona periportală a acestuia. De aceea, se consideră astăzi că desmina nu este un marker precis de identificare a celulelor Ito (1).

Tehnicile moderne de identificare a celulelor Ito sunt reprezentate de recţiile imunohistochimice pentru proteina acidă glială fibrilară (GFAP), actina musculară HHF35, vimentină, enolază neuron specifică (NES), cromogranină A (2).

În microscopie electronică celula Ito apare ca fiind localizată extracapilar şi având o formă neregulată (stelată), datorită faptului că ea emite o serie de prelungiri citoplasmatice fine, unele dintre acestea putând fi şi interhepatocitare. Celula prezintă un singur nucleu, care este cel mai adesea identat, datorită existenţei în citoplasmă a picăturilor lipidice stocatate. Celula Ito mai prezintă un citoschelet bogat în desmină şi vimentină, dar şi filamente contractile (de actină şi de miozină), un complex Golgi situat de regulă la un pol al nucleului, un reticul endoplasmic rugos (RER) bine reprezentat, format din saci care sunt interpuşi între picăturile de lipide ale citoplasmei, câteva mitocondrii mici şi vezicule de pinocitoză.

Veziculele de pinocitoză sunt dispersate imediat sub membrana plasmatică sau se pot uneori grupa sub formă de mici tubuli. S-a constatat că în vecinătatea acestor vezicule se găsesc aglomerări de particule de beta-glicogen, care sunt sintetizate în celula Ito pe baza glucozei ingerate prin pinocitoză. Picăturile de lipide conţin în interior acumulări de beta-glicogen, acest lucru susţinând ideea că, producerea de glicogen în celula Ito reprezintă o etapă intermediară în procesul de sinteză lipidică din carbohidraţi. Printre picăturile lipidice se observă picături electron-dense de dimensiuni egale, care prezintă un centru mai electrono-trasparent. Pe suprafaţa acestora se găsesc multe particule de glicogen şi de aceea ele au fost considerate ca fiind, de fapt, picături de lipide imature în citoplasma celulei Ito. Studiile de microscopie electronică au arătat că peste 30% dintre lipocitele capilarului sinusoid hepatic au un conţinut sub 10% de lipide în citoplasmă şi că nu există o corelaţie între densitatea de lipide stocate în celulă şi bogăţia de RER. Vacuolele de lipide din citoplasma celulei Ito sunt formate din lipide neutre, colesterol, trigliceride (TG), vitamină A, dar şi alte vitamine liposolubile ca vitamina E şi vitamina K. Ficatul şi respectiv celula Ito reprezintă sediul principal de stocare a vitaminei A din organism, dar nu exclusiv, deoarece s-a constatat prezenţa acesteia şi în celulele altor organe (plămân, rinichi, intestin subţire). Vitamina A este stocată în cantitate mai mare în lipocitele situate la periferia lobulului clasic, pentru ca mergând înspre venula terminală stocul de vitamină A să scadă progresiv (2, 7).

În urma procesului de activare, celula Ito îşi modifică aspectul morfologic devenind o celulă mai alungită, mai mobilă, îşi dezvoltă organitele citoplasmatice (va creşte secundar şi capacitatea de sinteză a componenţilor matricei extracelulare) şi capacităţile contractile, îşi reduce mult (uneori chiar pierde) vitamina A şi lipidele stocate în citoplasmă, devenind foarte asemănătoare cu un miofibroblast (5, 7).

FIZIOLOGIA CELULEI ITO

Celulele Ito au următoarele funcţii:

- prin capacitatea lor de a stoca TG, celulele Ito sunt implicate în asigurarea micromediului necesar desfăşurării hematopoezei în perioada embrionară, anume etapa hepato-splenică a acesteia;
- au rol de susţinere şi de menţinere a formei capilarului sinusoid hepatic. Această funcţie este favorizată de poziţia extraluminală a celulei Ito;
- sunt implicate în controlul fluxului sanguin prin capilarul sinusoid hepatic, datorită contracţiei pe care o exercită asupra acestuia. Deşi mecanismul intim al contracţiei celulei Ito nu se cunoaşte până în prezent, s-a stabilit cu certitudine, în urma studiilor experimentale, că integritatea sistemului actino-miozinic este esenţială în acest fenomen (9);
- sunt sediu de stocare a vitaminei A. Astfel, la nivelul ficatului, prin celula Ito, se depozitează aproximativ 90% din cantitatea de vitamină A din organism sub formă de retinil-palmilat (stocul fiind suficient pentru cca. 6 luni);
- reprezintă principalul sediu de producere a metaloproteinazei 2. Aceasta este o enzimă specializată în degradarea colagenului de tip I, III, IV, V, VII, X, a elastinei şi fibronectinei;
- sunt celulele "cheie" din "cascada fibrinogenetică". Celulele Ito sunt responsabile de sinteza varietăţilor de colagen, a glicoproteinelor necolagenice şi a proteoglicanilor care intră în structura normală a ţesutului conjunctiv hepatic, dar şi în fibroza apărută în patologia ficatului. Sinteza crescută a elementelor care intră în compoziţia matricei extracelulare în exces (fibroza) se realizează prin activarea lipocitelor, fenomen în urma căruia celulele capătă caracterele fenotipice şi funcţionale ale miofibroblaştilor. Procesul este complex şi este în strânsă dependenţă de celulele Kupffer. Aceste celule sunt practic activatorii majori ai celulelor Ito, prin intermediul citokinelor pe care le eliberează (4);
- sunt implicate în producerea capsulei şi stromei proceselor tumorale hepatice.

IMPLICAŢIILE CELULEI ITO ÎN PATOLOGIA HEPATICĂ

Agresiunile exercitate asupra ficatului implică modificări la nivelul capilarelor sinusoide şi implicit ale celulelor Ito. Acestea reacţionează la stimulare prin modificarea morfologiei (transformare în celulă miofibroblast-like) însoţită de pierderea vitaminei A stocate şi de producerea în exces a componenţilor matricei extracelulare (fibrozei hepatice).

Cauzele care duc la apariţia fibrozei hepatice sunt multiple, ele putând fi reprezentate de infecţii virale, agresiuni toxice, tulburări autoimune sau metabolice.

Celulele care produc în ficat diversele tipuri de colagen sunt:

- celulele endoteliale;
- hepatocitele;
- celulele Ito;
- celulele Ito activate.

Toate studiile experimentale recente au arătat că principala celulă implicată în sinteza patologică de colagen în ficat (fibroză) este celula Ito activată.

Elementele care pot conduce la activarea celulelor Ito sunt reprezentate de:

- hepatocite;
- celulele epiteliale ale căilor biliare;
- limfocite;
- PDGF produs de către plachete;
- peroxizii lipidici rezultaţi în urma lezării membranelor celulare sub acţiunea infiltratului inflamator;
- celulele Ito activate;
- IL-1 şi IL-6;
- TNF-α şi TGF-α;
- celulele Kupffer.

Acestea din urmă au rolul cel mai important ca urmare a producerii de TGF-β1 (Factorul de Creştere Fibroblastic), studiile experimentale arătând că, activarea celulelor Ito este precedată de infiltrarea cu celule Kupffer a ficatului (4).

Conform modelului experimental propus de către Axel, Marburg şi Gressner, activarea celulei Ito s-ar desfăşura în câteva etape succesive:

- **etapa preinflamatorie.** Această etapă începe cu lezarea hepatocitelor sub acţiunea diverşilor factori agresivi, ca virusurile hepatice sau alcool. Hepatocitele lezate vor produce un factor de stimulare şi de proliferare a celulelor Ito, aceste fenomene fiind însoţite şi de scăderea sintezei de α-2 macroglobulină, care este o protein-enzimă ce inactivează TGF-β1;
- **etapa inflamatorie.** În această etapă, un rol central îl au celulele Kupffer activate, care vor produce o serie de citokine cu rol în activarea celulelor Ito. Factorul esenţial în activarea celulelor Ito este TGF-β1, o altă citokină produsă de către celulele Kupffer fiind TGF-α (care este un factor mitogen pentru celulele Ito);
- **etapa postinflamatorie.** În această etapă, celulele Ito activate la rândul lor vor produce o serie de citokine ca:
  - TGF-β1, care induce activarea altor celule Ito;
  - TGF-α;
  - MCF-1, care este un factor chemotactic pentru monocitele sangiune.

TGF-β1 produs de către celulele Ito activate determină şi distrugerea hepatocitelor prin apoptoză, reintrându-se în acest fel într-o nouă fază preinflamatorie, rezultatul fiind apariţia unui cerc fiziopatologic de stimulare continuă a celulelor Ito (4).

Stabilirea stadiului fibrozei este un factor important în diagnosticul şi prognosticul afecţiunilor hepatice. Evaluarea fibrozei hepatice se poate face în prezent prin două metode:

- metode morfologice;
- metode serologice.

Metodele morfologice implică efectuarea unor coloraţii speciale pe secţiunile obţinute în urma PBH (puncţiei biopsie hepatice) cum ar fi: coloraţia tricromică (aceasta este utilă mai ales în stadiile avansate ale fibrozei hepatice) sau impregnaţia argentică, care pune în evidenţă colagenul de tip III şi deci stadiile incipiente ale fibrozei. Pentru a se asigura o interpretare cât mai uniformă a acestei leziuni hepatice s-au propus şi se folosec astăzi mai multe scoruri, dintre aceste cele mai folosite sunt scorul Knodell şi scorul Metavir.

Metodele serologice se referă la dozarea unor markeri serici, cu ajutorul cărora se poate aprecia stadiul fibrozei hepatice. Spre deosebire de prima categorie de metode, acestea din urmă sunt metode neinvazive. Markerii serici cel mai frecvent dozaţi sunt:

- colagenul total;
- procolagenul III;
- colagenul I.

Specificitatea acestor dozări este diminuată însă de intervenţia mai multor factori ca:

- afectarea funcţiilor hepatocitelor, care are ca efect scăderea clearance-lui acestor produşi;
- variaţiile cantitative ale acestor markeri, în funcţie de relaţia care există între fibroză - inflamaţie şi necroză;
- puseele de creştere la copil induc modificări cantitative ale acestor markeri serici.

Recent s-a trecut la dozarea şi a altor markeri serologici ai fibrozei hepatice (acidul hialuronic, laminina), care au valori mult mai stabile, iar în perspectivă se încearcă dozarea colagenului III şi VI (6).

Astăzi numai stadiul tardiv (ciroza hepatică) se poate aprecia cu precizie cu ajutorul dozărilor serologice ale colagenului I şi acidului hialuronic.

Totuşi, până în prezent, diagnosticul histologic al fibrozei hepatice nu a putut fi echivalat de metodele serologice de apreciere a acesteia.

A doua modificare la nivelul celulei Ito, în urma fenomenelor de stimulare a acesteia, este reprezentată de modificarea cantităţii de vitamină A stocată. Cercetători ca Hautekee M.L. şi colab. au încercat să stabilească relaţia care există între conţinutul de vitamină A din celulele Ito şi alcool (de exemplu), ca factor de stimulare al celulelor. Pentru aceasta, autorii au folosit metode de dozare a vitaminei A pe fragmente de ţesut hepatic obţinut la pacienţi cu grade variate de suferinţă hepatică secundară intoxicaţiei cronice cu alcool, constatând următoarele:

- la pacienţii normali (martorii) retinolul a fost de cca. 901±213 UI/g;
- în stadiul precoce al intoxicaţiei cu alcool s-a remarcat o scădere uşoară a cantităţii de retinol stocată la nivelul celulelor Ito, valoarea acestuia fiind de cca. 409±50 UI/g;
- în stadiul de ciroză hepatică alcoolică, cantitatea de vitamină A a fost în mod semnificativ redusă (cca. 153±50 UI/g);
- la pacienţii cu intoxicaţie acută cu alcool există o scădere de 5,2 UI/g a vitaminei A din ficat.

În paralel, cercetătorii, în acest studiu, au mai constatat şi o serie de alte modificări, anume:

- există o reducere progresivă a numărului de celule Ito din ficat pe măsura avansării leziunilor hepatice;
- numărul de picături de lipide/celulă Ito, în ficatul normal (la martori) este de cca. 7,4±0,7;
- în stadiile iniţiale ale intoxicaţiei cu alcool numărul de picături lipidice/celulă Ito creşte (cca 13,6±0,8), pentru ca în stadiul de ciroză hepatică el să fie ceva mai mic (de cca. 10,4±0,2).

Concluzionând, în urma acestui studiu se poate afirma că:

- s-a constatat o scădere progresivă a numărului de celule Ito pe măsura avansării leziunilor hepatice;
- există o reducere proporţională cu leziunile hepatice a conţinutului de vitamină A din celulele Ito;
- nu există o relaţie directă între cantitatea de vitamină A şi numărul de picături de lipide existente în celula Ito, cel puţin în stadiile precoce ale bolii, când numărul de picături lipidice creşte (3).

Celulele Ito pot sta şi la baza dezvoltării unor procese tumorale. Macroscopic, leziunile tumorale apar sub formă de noduli hepatici, în număr variabil (2-6) şi cu un diametru între 1-15mm. Din punct de vedere microscopic, nodulii tumorali sunt formaţi din agregate celulare atipice care comprimă parenchimul hepatic vecin. Celulele tumorale sunt ceva mai mici decât hepatocitele normale, au o formă relativ rotundă şi un nucleu ovalar hipercrom. În citoplasmă celulele prezintă vacuole sferice clare, de diferite dimensiuni, care se colorează prin coloraţiile speciale pentru lipide. Din punct de vedere imunohistochimic, celulele tumorale sunt pozitive pentru desmină, vimentină şi actină (7).

Pe viitor, înţelegerea cât mai completă a implicării celulelor Ito în mecanismele dezvoltării fibrozei hepatice va sta la baza unui eventual tratament antifibrotic în bolile cronice ale ficatului.

BIBLIOGRAFIE

1. Balladini G., Groff P., Ito cell heterogeneity: desmin-negative Ito cell in normal rat liver, *Hepatol*, 1994, 19 (2), 440-446.
2. Handharyany E., Ochiai K., Iwata N., Umemura T., Imunohistochemical and ultrastructural study of Ito cell, *J Vet Med Sci*, 2001, 63 (5), 547-552.
3. Hautkeete M.L., Dodeman I., Azais-Braesco V., *Hepatic stellate cells and liver retinoid content in alcoholic liver disease in humans*, *Alcohol Clin Exp Res*, 1998, 22 (2), 494-500.
4. Knittel T., Kobold D. Piscaglia F., Saile B., Neubauer K., Mehde M., Timpl R., Ramadori G., Localization of liver myofibroblasts and hepatic stellate cells in normal and diseased livers: distinct roles of (myo-)fibroblast subpopulation in hepatic tissue repair, *Histochem Cell Biol*, 1999, 122 (5), 387-401.
5. Knittel T. Kobold D., Saile B., Grundmann A., Neubauer K., Piscaglia F., Ramadori G., Liver myofibroblasts and hepatic stellate cells: different cell populations of the fibroblast lineage with fibrogenetic potential, *Gastroenterol*, 1999, 117 (5), 1205-1221.
6. Li D., Frieddman S.L., Liver fibrogenesis and rol of hepatic stellate cellls: new insights and prospects for terapy, *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 14 (7), 618-633.
7. Tanuma Y., Ito T., Shibaşaki S., Electron-microscope studies on the human hepatic sinusoidal wall special reference to the fat-storing cell, *Arch Jpn*, 1992, 45 (3), 263-267.
8. Tillman T., Kamira K., Dasenbrock G., Germann P.G., Ito cell tumor: imunohistochemical investigation of rare lesion in liver, *Toxicol Pathol*, 1999, 27 (3), 364-369.
9. Watanabe S., Wang X.E., Hirose M., Integrity of miosin chain kinase in essential Ito cell contraction, *J Gastroenterol Hepatol*, 1995, 10 (1), 554-556.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

TERAPEUTICA MEDICAMENTOASĂ LA ÎNCEPUTUL EREI GENOMICE (I)

Ortansa Stoica[1], Elena Braha[1], G. Ungureanu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Genetică Umană
2 Clinica Medicală IV

THE DRUG THERAPY AT THE BEGINNING OF GENOMIC ERA (I) (Abstract): The individualisation of drug therapy according to the genetic profile of each patient would allow to avoid the adverse effects and to reach the maximum therapeutic efficiency, therefore an optimum risk/efficiency ratio. This desideratum has become feasible in the genomic era by identifying and mapping a true mononucleotid polymorphism signature DNA (single nucleotide polymorphism fingerprint - SNP) and by using the new technologies. The present day data regarding the polymorphism of the genetic determinants involved in the response to drugs are synthetically shown, as well as the defining of the new fields – pharmacogenetics and pharmacogenomics. Although superposable and interchangeable up to a point, the term of pharmacogenetics rather refers to the study of the variability of response to drugs according to the genetic profile, the term of pharmacogenomics being reserved to the analysis of the genome (DNA and its products, RNA and proteins), in relation with the response to drugs. The differences among the individuals concerning the pharmacokinetics and the pharmacodinamics can be explained through the polymorphism of the substrata (enzymes, carrier proteins, receptors) that explains the genetic stratification of the population. The development strategies of the drug research and of the pharmaceutical industry will certainly be modulated by the new acquisitions in the field of pharmacogenetics and pharmacogenomics, with the inherent bioethical implications. New specific drugs for the patients possessing peculiar genotypes could be synthetized, the starting off of the prealable stratification of the patients according to their genotype. **Key words**: PHARMACOGENETICS, PHARMACOGENOMICS, SNPS, DRUG THERAPY

1. FARMACOGENOMICA – UN NOU DOMENIU AL GENETICII MEDICALE

1.1. Cadrul nosologic

După finalizarea descifrării genomului uman, tehnologia post-genomică s-a direcţionat, în scopul valorificării noilor achiziţii, spre două domenii majore de cercetare:

- identificarea genelor/produşilor genici asociaţi cu diferite afecţiuni care vor constitui ţinta unor noi clase terapeutice, direcţie desemnată în mod plastic drept "vânătoare de gene pentru bolile comune" (7);
- identificarea genelor şi a variantelor alelice responsabile de răspunsul specific la medicaţie, particular fiecărui individ.

Impactul medicaţiei asupra fiecărui pacient constituie o problemă permanentă a practicii medicale deoarece, pentru aceeaşi afecţiune, administrarea aceluiaşi medicament, în condiţii similare de dozaj, poate determina răspunsuri diferite, mergând de la cele benefice (dar diferite ca intensitate de la pacient la pacient), la efecte nule sau chiar la efecte adverse. Această reactivitate diferită, mult timp învăluită în mister, pare a fi explicabilă prin diferenţele de echipament enzimatic, proteine de transport şi sistem de receptori, diferenţe particulare fiecărui individ şi determinate genetic.

Monitorizarea sistematică a efectelor adverse prin dezvoltarea farmacovigilenţei a permis conştientizarea dimensiunilor acesteia; astfel, în Marea Britanie, o spitalizare din 15 ar fi determinată de reacţiile adverse medicamentoase; în USA, 106 000 de decese pe an ar fi consecutive acestor reacţii, numărul pacienţilor afectaţi anual ajungând la aproximativ 2, 2milioane (16).

Se conturează posibilitatea identificării pentru fiecare individ a unui *profil personal farmacogenetic* care ar putea avea efecte spectaculare de reducere a costurilor de spitalizare prin creşterea eficienţei terapeutice şi evitarea reacţiilor adverse (raporturi optime beneficiu/risc şi beneficiu/preţ de cost). Se preconizează apariţia unor ghiduri de prescriere a medicaţiei în funcţie de genotip, asocierea de droguri putând fi de asemenea modulată de influenţa genotipului asupra eventualelor interferenţe medicamentoase.

O altă direcţie de dezvoltare a cercetării ar putea fi impulsionată de imperativul creării de noi medicamente specifice pentru pacienţii cu genotipuri particulare *(drug stratification)* (3,13).

Deşi termenul de **farmacogenetică** a fost introdus încă din 1959 de către Vogel, definirea acestei ramuri a geneticii rămâne încă controversată.

Definirea cea mai largă este făcută de către Weber (1997) care consideră că domeniul farmacogeneticii se referă la variaţiile individuale, determinate genetic, privind răspunsul organismului la acţiunea xenobioticelor, adică la întregul material biologic activ format în afara gazdei (14); este vorba aşadar de răspunsul organismului atât împotriva germenilor patogeni, cât şi împotriva toxicelor din mediu, în ultima categorie putând fi cuprinse şi medicamentele.

Majoritatea autorilor limitează însă cadrul nosologic al termenului de farmacogenetică exclusiv la diferenţele genetice individuale privind răspunsul organismului la medicamente.

În general, se disting 2 tipuri de reacţii particulare ale organismului faţă de administrarea de medicamente (14):

- afectarea metabolismului medicamentelor printr-un anumit profil de genotip;
- declanşarea sau manifestarea unor boli genetice la administrarea anumitor medicamente (de exemplu dezvăluirea unor deficienţe enzimatice latente ca deficitul de G6PD la administrarea anumitor tipuri de sulfamide, manifestată clinic prin criză hemolitică).

Deficienţele genetice determinate de polimorfismul citocromilor P450 par a fi responsabile atât de diferenţele privind capacitatea de activare a unor prodroguri sau de inactivare a unor droguri, cât şi de detoxifierea xenobioticelor, definirea şi cuantificarea susceptibilităţii la toxicele din mediu constituind domeniul **toxicogeneticii.**

În ultimii ani, după introducerea de către Wenstein a sufixului "-OMICS" în funcţie de obiectul cercetării *(genomics, proteomics, metabolomics)*, s-a introdus şi noţiunea de **"farmacogenomics"** care a fost definită însă în cel puţin trei moduri (3):

- studiul bazei genetice a diferenţelor dintre indivizi ca modalitate de răspuns la substratul medicamentos, cu scopul de a adapta prescripţiile medicamentoase la genotipurile individuale (Destevanes, 2000);
- aplicaţiile tehnologiei genomice în dezvoltarea substanţelor medicamentoase şi în tratamentul medicamentos (American Pharmaceutical Association, 2000);
- studiul asocierii între genom (ADN, ARN, proteine exprimate diferenţiat în ţesuturile sănătoase şi bolnave) şi răspunsul la medicamente pe principiul *"the right drug for the right patient"* (March, 2000); tehnicile genomice depistează modalităţile de răspuns la tratament (eficacitatea tratamentului sau reacţiile

adverse la medicamente) prin identificarea profilului expresiei tisulare a genelor. Termenii de farmacogenetică şi farmacogenomică sunt deseori interşanjabili, putând crea însă uneori confuzie. De aceea, pentru delimitarea lor, termenul de farmacogenetică pare a fi rezervat studiului variabilităţii răspunsului la medicamente, determinat de factori genetici în diferite populaţii, iar farmacogenomica - studiului genomului (mai precis a ADN-ului şi a produşilor săi - ARN şi proteine) în corelaţie cu răspunsul la medicamente. Profilul expresiei genice, folosind tehnologii genomice tip "*microarray*" (microdomenii), a demonstrat existenţa de subseturi genice exprimate diferenţiat în ţesuturile sănătoase şi bolnave; la fel, aceste tehnologii pot fi folosite pentru diagnosticul diferenţial în special în bolile heterogene care prezintă fenotip clinic similar, dar diferit ca expresie moleculară. Astfel, farmacogenomica ţinteşte să stabilească adevărate semnături ale secvenţei ADN (specifice fiecărui individ), răspunzătoare atât de predispoziţia genetică la boală cât şi de răspunsul la tratament (este ca o competiţie între indivizi, deci o nouă metodă de selecţie a indivizilor adaptaţi, respectiv non-adaptaţi).

Metoda folosită pentru identificarea variaţiilor genomului la administrarea medicamentelor este SNP (*single nucleotid polymorphism* - polimorfismul mononucleotidic), care alcătuieşte o adevărată amprentă genetică (*SNP fingerprint*). Caracteristicele acestor polimorfisme sunt următoarele: sunt bialelice, moştenirea lor este stabilă, se află în regiunile codante sau reglatoare ale genelor, au o diversitate impresionantă şi există cam 10 milioane SNPs per genom (3 miliarde perechi de baze), din care se estimează însă că numai 1% au consecinţe fenotipice; deci indivizii diferă genetic între ei prin cca. 100 000 situsuri polimorfice (3,9,10).

Polimorfismul mononucleotidic explică atât asocierea unor alele specifice cu predispoziţia la boală, cât şi apariţia unor reacţii adverse la medicamente la anumiţi indivizi, definindu-se astfel ca domeniu **farmacogenetica reacţiilor adverse** (9).

Importanţa identificării pacienţilor cu risc de reacţii adverse a impulsionat dezvoltarea tehnologiei de tipare şi cartografiere a polimorfismului mononucleotidic; astfel, Consorţiul Glaxo Smith Kline s-a implicat în cartografierea SNPs a întregului genom.

1.2. Direcţiile de dezvoltare a farmacogenomicii (9,16)

Cercetarea în domeniul farmacogeneticii este structurată în mai multe domenii:

1. Identificarea polimorfismului genic implicat în metabolizarea medicamentelor la cele trei nivele: enzime de biotransformare şi conjugare, proteine de transport şi receptori; aceste gene modulează absorbţia, distribuţia, metabolizarea, excreţia, situsul de acţiune şi - finalmente - efectul drogului; existenţa a extrem de numeroşi receptori înrudiţi (consecutiv duplicărilor genice) face ca, în majoritatea cazurilor, fiecare drog să interacţioneze cu mai multe tipuri de receptori.

2. Stratificarea medicamentelor în funcţie de polimorfismul mononucleotidic adică individualizarea terapiei medicamentoase în funcţie de profilul genetic pentru a amplifica eficienţa medicamentelor cu evitarea sau minimalizarea reacţiilor adverse.

3 Stratificarea genetică a populaţiei prin scanarea genomului uman (tehnologia *microarray gene chips*) pentru identificarea genelor implicate în răspunsul la tratament; constituie o veritabilă provocare pentru industria farmaceutică.

4. Determinarea tipurilor de expresie genică în ţesuturile ţintă (tehnologie *microarray chip*) prin analiza programului transcripţional al ţesutului-ţintă privind răspunsul la drog (extragerea ARNm); permite realizarea unor ghiduri pentru selectarea medicamentelor eficiente şi eliminarea expunerii la medicamente toxice (aplicabil în primul rând în chimioterapia oncologică).

Limitele tehnologiei chip sunt determinate de următoarele elemente:

- răspunsul la medicamente depinde de un veritabil lanţ genic (fiecare genă cu polimorfism propriu), ceea ce complică enorm problema;
- existenţa unor notabile diferenţe rasiale creează dificultăţi suplimentare în stratificare;
- existenţa unor dileme bioetice legate de furnizarea de date prognostice şi de alegere a conduitei terapeutice.

1.3. Implicaţii practice

Farmacogenetica, respectiv farmacogenomica, intră în intimitatea fenomenelor moleculare explicând variaţiile individuale ca răspuns la administrarea de medicamente. Acestea pot implica două tipuri de variabilitate:

- **variabilitatea farmacocinetică** care se referă la diferenţele privind absorbţia, distribuţia, rata de metabolizare şi eliminare a drogului şi a cataboliţilor săi; aceasta influenţează relaţiile doză-concentraţie plasmatică şi doză-concentraţie tisulară;
- **variabilitatea farmacodinamică** ce include polimorfismele căilor de transport şi ale receptorilor; aceasta influenţează direct relaţia doză-efect.

În ambele situaţii, răspunsurile particulare la administrarea de medicamente sunt explicate fie prin *mutaţii genice calitative* ce dau anomalii proteice (enzime, hormoni, receptori, proteine de transport), fie prin *dereglări ale expresiei genice* când produsul genic este calitativ normal, dar cantitativ anormal (hipo- sau hiper-expresie).

Iniţial, variabilitatea genetică a fost explicată exclusiv prin participarea factorilor monogenici:

- gene implicate în sinteza enzimelor de metabolizare (acetilare, conjugare, oxidare etc.);
  gene receptor (de ex. pentru serotonină, dopamină);
- gene implicate în sinteza proteinelor transportoare (canalele ionice).

Actualmente, diferenţele de metabolizare a medicamentelor sunt explicabile şi prin intervenţia altor factori modulatori genetici şi moleculari (3,6,14):

- **diferenţe în producerea sau stabilitatea** ARN, consecutive variaţiilor privind transcripţia şi translaţia;
- **intervenţia unor factori exogeni** (alimentari sau medicamentoşi) sau a unor factori endogeni (tip hormoni) cu rol fie de inductor, fie de inhibitor al transcripţiei şi translaţiei;
- **fenomene de amprentare** (inactivare) a **genelor implicate** în sinteza proteinelor ce intervin în lanţul metabolic (enzime, hormoni, receptori);
- **interacţiuni intergenice** (între genele cauzatoare de boală şi genele de metabolizare a drogurilor).

Cantitativ, variabilitatea răspunsului la drog se poate simboliza grafic prin două tipuri de curbe (6,14):

- **curba de tip gaussian** care conţine atât elemente ereditare (calculabile prin coeficientul de heritabilitate), cât şi elemente de mediu (ponderea acestora putând fi apreciată prin studiul gemenilor); mediana acestei curbe a fost desemnată drept LD_{50} (doză letală pentru 50% dintre subiecţi - Trevan, 1927);
- **curba bimodală** în cazul controlului monogenic ce identifică hipometabolizatorii (poor metabolizers) şi hipermetabolizatorii (hyperextensiv metabolizers); uneori heterozigoţii realizează o grupă separată între homozigoţii normali şi anormali.

2. VARIABILITATEA FARMACOGENETICĂ

2.1. Variabilitatea farmacocinetică

Aşa cum am menţionat mai sus, termenul de variabilitate farmacocinetică se referă la variabilitatea în cinetica drogurilor spre moleculele-ţintă (absorbţia, distribuţia, transportul, metabolizarea şi eliminarea drogului).

Aceste anomalii se pot manifesta într-una din cele două faze majore de metabolizare a medicamentelor:

- faza 1 enzimatică de biotransformare (oxidare prin citocrom 450, dehidrogenare, metilare) ;
- faza 2 enzimatică de conjugare (acetilare, glicuroniltransferare, glutationtransferare, thiopurinmetiltransferare etc.) (13)

2.1.1. *Polimorfismul genetic în reacţiile de biotransformare*

Biotransformarea constituie principala linie de apărare împotriva toxicelor lipofile, sistemul citocromilor catalizând reacţiile ce implică incorporarea unor atomi de oxigen în substrat (biotransformare oxidativă).

Analiza citocromului P450 (CYP) (14, 16) reprezintă de fapt un model de test farmacogenomic ce a început să pătrundă deja în practica medicală. CYP este format din enzime ce conţin gruparea hem, fiind localizat pe membrana reticulului endoplasmic al celulelor diferitelor organe (în special în ficat şi intestin) ; este implicat în metabolizarea substanţelor endogene (steroizi, prostaglandine, lipide) şi detoxifierea substanţelor exogene (în special a drogurilor administrate pe cale orală şi a noxelor cancerigene din produsele alimentare). Este o superfamilie de gene (cca. 480 de gene grupate în peste 70 de familii şi subfamilii). Genele cele mai investigate sunt cele implicate în metabolizarea medicamentelor - CYP1, CYP2 şi CYP3, cu subtipurile respective. Polimorfismul acestor gene realizează întreaga gamă de răspunsuri posibile, de la efect metabolic quasi nul (poor metabolizer) la răspuns metabolic exagerat (hyperextensiv metabolizer).

Tipul CYP2D6 (debrisoquin-hidroxilaza), ce determină răspunsul la drogurile lipofile ce străbat bariera hematoencefalică, are peste 70 de variante genice. Aceste gene, plasate pe cromosomul 22, sunt implicate în codificarea debrisoquin-4-hidroxilazei, enzimă ce are ca substrat peste 40 de medicamente : antidepresive (imipramina, amitriptilina, haloperidol, levomepromazina, fluvoxamina), antiaritmice (amiodarona, flecainida, mexiletin) , β-blocante (propranolol, timolol, oxprenolol, alprenolol).

Se conturează o delimitare etnică în ceea ce priveşte reacţiile adverse (fenotipul AE - adverse events) ; cei ce au acest fenotip (cu posibilităţi reduse de metabolizare - poor metabolizer) formează cca 6% din populaţia caucaziană şi afroamericană şi doar 1% din populaţia extrem-orientală ; în schimb, indivizii cu posibilităţi exagerate de metabolizare (hiperextensive metabolizers), consecutiv amplificării genei CYP2D6, constituie cca. 20% din populaţia africană. Între aceste două extreme se regăseşte spectrul considerat metabolic normal. (3,6,9,14,16)

Consecinţele practice ale polimorfismului CYP2D6 pot fi ilustrate în următoarele exemple :

- medicamentele care suferă biotransformare CYP2D6-dependentă formând compuşi mai activi (precum codeina ce trece în morfină) vor avea efecte modeste la pacienţii hipometabolizatori, dar efecte exagerate la cei hipermetabolizatori ;
- medicamentele care suferă biotransformare CYP2D6-dependentă formând cataboliţi inactivi (de ex. antidepresivele triciclice sau β-blocantele) vor fi lipsite de eficacitate la pacienţii hipermetabolizatori, dar vor determina, din contra, efecte toxice la cei hipometabolizatori (la aceleaşi doze cu eficienţă terapeutică la pacienţii normometabolizatori) ;
- medicamentele ce au o cale unică de metabolizare pot declanşa uşor reacţii adverse la subiecţii normometabolizatori în cazul co-administrării altor droguri care blochează CYP2D6 (*drug-to-drug interaction*) cum ar fi de ex. eritromicina sau ketoconazolul.

Identificarea profilului fenotipic (normo-, hipo- sau hipermetabolizator) se poate face prin screeningul polimorfismului mononucleotidic (SNPs), principalul marker farmacogenomic.

Alte tipuri de citocrom al căror polimorfism genic este implicat în variabilitatea farmacocinetică ar fi reprezentaţi de (9) :

- CYP2C19 implicat în metabolismul fenitoinei şi omeprazolului ;

- CYP2C9 ce intervine în metabolismul warfarinei (extrem de important pentru persoanele purtătoare de proteze valvulare sau vasculare care urmează tratament cu anticoagulante dicumarinice toată viaţa), marja de eficacitate şi siguranţă (între ineficienţă şi intoleranţă) fiind destul de redusă ;
- CYP3A4 implicat în metabolizarea dihidropiridinelor (în special a nifedipinei).

2.1.2. *Polimorfismul genetic în reacţiile de conjugare*

Faza a doua enzimatică (de conjugare) a medicamentelor cuprinde tipuri multiple de reacţii de metabolizare : acetilare, glicuroniltransferare, glutationtransferare, thiopurinmetiltransferare, sulfotransferare etc ; fiecare dintre aceste reacţii poate fi modulată ca intensitate şi consecinţă de polimorfismul genetic al acestor enzime, respectiv de profilul genetic specific fiecărui individ.

Biotransformarea prin S-metilare

Thiopurin-metil-transferaza (TPMT) este enzima responsabilă de biotransformarea prin S-metilare a medicamentelor de tipul mercapto-6-purina, thioguanina, azathiopurina folosite în terapia leucemiilor, bolilor autoimune şi patologiei de transplant. Nivelul activităţii enzimatice este modulat de polimorfismul genic tip SNPs ; hipermetabolizatorii vor necesita doze sporite de citostatice, în timp ce hipometabolizatorii vor prezenta risc crescut de efecte adverse toxice grave (mielosupresie), ceea ce creează dificultăţi deosebite pentru practicieni. Dificultăţi importante pot apare la pacienţi cu metabolim normal, dar cu boală inflamatorie cronică a intestinului şi trataţi în consecinţă cu aminosalicilaţi (sulfasalazina, olsalazina, mesalazina), substanţe care au un efect inhibitor puternic asupra TPMT, situaţie în care tabloul clinic mimează deficienţa enzimatică, realizând o adevărată fenocopie a enzimopatiei.

În afara variaţiilor ca eficienţă terapeutică şi risc de toxicitate, ca şi a implicaţiilor în interacţiunile medicamentoase, polimorfismul TPMT ar fi implicat şi în riscul apariţiei celei de a doua neoplazii (copii cu leucemie acută limfoblastică trataţi prin protocoale terapeutice ce conţin thiopurine- cura de întreţinere post-remisiune se face de regulă cu asocierea 6-mercapto-purina + metotrexat - pot dezvolta, ulterior remisiunii, sindroame mielodisplazice şi chiar leucemie acută mieloblastică).

Gena activă pentru TPMT este plasată pe braţul scurt al cromosomului 6, descriindu-se mai multe variante SNPs, mai frecvent la caucazieni fiind gena TPMT3A cu activitate scăzută, rar întâlnită la populaţia asiatică (care prezintă varianta TPMT3C) (15).

Deficienţa în G6PD

Este o anomalie recesivă legată de cromosomul X ce afectează peste 400 milioane de oameni ; incidenţa creşte în zonele endemice pentru malarie, deficienţa în G6PD determinând un grad de rezistenţă la agentul malariei ceea ce favorizează selecţia şi reproducerea indivizilor purtători. Această deficienţă favorizează anemia hemolitică la administrarea medicamentelor care depletizează hematiile de glutationul redus necesar menţinerii hemoglobinei în stare redusă : sulfonamide antiinfecţioase, primaquina etc.

Biotransformarea prin acetilare

Au fost identificate şi clonate mai multe gene implicate în sinteza enzimelor responsabile de inactivarea unor medicamente prin acetilare (5) :

- N-acetil-transferaza-1 (NAT-1) este sintetizată de o genă plasată pe cromosomul 8 ; a fost identificat un unic polimorfism lent acetilator ;

  N-acetil-transferaza-2 (NAT-2) este sintetizată de o genă plasată pe cromosomul 9, fiind descrise numeroase alele lent-acetilatorii, dintre care trei sunt considerate majore.

Fenotipul lent-acetilator se caracterizează printr-o susceptibilitate crescută de a face LES medicamentos (la hidralazină), depresie medulară (la izoniazidă), idiosincrazii (la sulfonamide), cancer de vezică şi cancer de sân (la arilamine cancerigene tip benzidină).

Acest fenotip lent-acetilator este prezent doar la 5-20% dintre asiatici, la 50% dintre afro-americani şi la peste 65% dintre caucazieni (atingând peste 90% la anumite populaţii circum-mediteraniene).

Biotransformarea prin colinesterază

În mod normal, acetilcolina este degradată (hidrolizată) de colinesterază ; în cazul unei alele atipice, la homozigoţi, deficitul de colinesterază face ca, la administrarea de succinilcolină (miorelaxant folosit ca adjuvant în anestezie) să se producă un efect tip supradozaj, cu apnee prelungită (ore întregi), care impune ventilaţie asistată şi chiar exsanguinotransfuzie ; identificarea prealabilă a acestor indivizi ar permite evitarea folosirii de hexametoniu ca anestezic la aceştia ; un fenomen similar se produce la administrarea de cocaină la indivizii deficitari în butirilcolinesterază (14).

Existenţa variantelor ADN determină variante genetice în sinteza proteinelor implicate în metabolizarea medicamentelor la diverse nivele. Există astfel variante ale proteinelor specifice de transport care controlează fie influxul drogului în celulă, fie efluxul acestuia ; aceste proteine influenţează atât integritatea barierei hematoencefalice, cât şi permeabilitatea celulelor nervoase, limitând influxul drogurilor la nivel cerebral.

Variabilitatea ADN se manifestă şi la nivelul reglării transcripţionale a proteinelor, inclusiv a enzimelor ce metabolizează medicamentele, enzime controlate de receptori specifici (*nuclear orphan receptors*).

BIBLIOGRAFIE

1. Brinkmann U., Roots J., Eichelbaum M., Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1 ; impact of polymorfisms on pharmacotherapy, *Drug Discovery*, 2001, 6,16, 835-840.
2. Gottlieb S., Blocker response may have gene link, *BMJ*, 2001, 322, 814.
3. Guţiu I.A., Farmacogenomica - cea mai nouă ramură a geneticii medicale. Aplicaţii în cardiologie, *Farmacia*, 2001, XLIX, 2, 53-66.
4. Iacobaş A.D., Iacobaş S., Noi indicatori farmacologici în terapia genetică, *Farmacia*, 2001, XLIX, 3, 25-32.
5. Innocenti F., Iyer L., Ratain M.J., Pharmacogenetics of anticancer agents : Lessons from amonafide and irinotecan, *Drug Metab Disp*, 2001, 29, 4, 596-600.
6. Kalow W.,Pharmacogenetics in biological perspective, *Pharmacol Reviews*, 1997, 49, 4, 369-380.
7. Matew C.H., Postgenomic technologies : hunting the genes for common disorders, *BMJ*, 2001, 322,1031-1034.
8. Nussbaum R., McInnes R., Willard H., *Genetics in medicine*, 6th edition, W.B. Saunders Company, 2001.
9. Roden D.M., George A.L. Jr., The genetic basis of variability in drug responses, *Drug Discovery*, 2002, 1, 37-44.
10. Roses A.D.,Pharmacogenetics, *Human Molec Genetics*, 2001, 10, 20, 2261-2267.
11. Sadée W., Pharmacogenomics, *BMJ*, 1999, 319, 1286
12. Sarmanova J., Benesova K., Gut I., Nedelcheva-Kristensen V., Tynkova L., Soucek P., Genetic polymorphisms of biotransformation enzymes in patients with Hodgkin's lymphomas, *Human Molec Genetics*, 2001, 10, 12, 1265-1273.
13. Shi M.M., Bleavin M.R., Iglesia F.A., Pharmacogenetic application in drug development and clinical trials, *Drug Metab Disp*, 2001, 29, 4, 591-595.
14. Weinshilboum R., Thiopurine pharmacogenetics : clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase, *Drug Metab Disp*, 2001, 29, 4, 601-605.
15. Wendell W.W., *Pharmacogenetics*, Oxford University Press, 1997.
16. Wolf C.R., Smith G., Smith R.L., Pharmacogenetics, *BMJ*, 2000, 320, 987-990.
17. Zak N.B., Shifman S., Shalom A., Darvasi A., Population based gene discovery in the post-genomic era, *Drug Disc*, 2001, 6, 21, 1111-1115.
18. *** , Pharmacogenetics, *BMJ*, 2001, 322, 1007-1008.
19. *** , The promise of human genetic databases, *BMJ*, 2001, 322, 1009-1010.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

MECANISMELE DE REPARARE A LEZIUNILOR ADN. IMPLICAŢII ÎN PATOLOGIA UMANĂ

I. Sandovici, Mona Corina Buhuşi, Ortansa Stoica, M. Covic
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Genetică Umană

DNA REPAIR PATHWAYS AND THEIR INVOLVEMENT IN HUMAN DISEASES (Abstract) : Integrity maintenance of the genome is crucial. Human DNA is vulnerable to damage arising from both endogenous and exogenous sources. Different DNA repair pathways counteract these potentially mutagenic accidents : damage reversal by methylguanine methyl transferase (MGMT), base nucleotide repair (BER), nucleotide excision repair (NER), mismatch repair (MMR) and repair of strand breaks. In some cases, DNA damage is not repaired but is instead bypassed by specialized DNA polymerases. The existence of human diseases associated with defects in DNA repair illustrates the importance of this process of quality control. Many of these human diseases have an increased susceptibility to cancer. **Key words** : DNA REPAIR PATHWAYS, DNA DAMAGE, CANCER.

Supravieţuirea organismului depinde de transmiterea corectă a informaţiei ereditare în succesiunea generaţiilor de celule. Aceasta necesită nu numai o replicare a ADN şi o distribuţie extrem de precisă a cromosomilor, dar şi capacitatea de reparare a alterărilor ADN apărute spontan sau induse de agenţi externi ori interni, reducând astfel la maximum numărul mutaţiilor. Pentru asigurarea acestei înalte fidelităţi, celulele au dezvoltat diverse modalităţi de răspuns în faţa leziunilor ADN : repararea acestora în corelaţie cu mecanismele care coordonează progresia ciclului celular, toleranţa lor sau chiar apoptoza.

Cea mai importantă sursă de leziuni ADN o reprezintă însuşi procesul de replicare. ADN-polimeraza d, principala enzimă implicată în procesul de replicare la eucariote, are atât activitate polimerazică, cât şi activitate 3'→5' exonucleazică, putând astfel îndepărta eficient nucleotidele încorporate greşit imediat după producerea erorii (12). În plus, sistemul de reparare a erorilor de împerechere (*mismatch repair* - MMR) reduce şi mai mult procentul erorilor apărute în cursul replicării prin supravegherea foarte atentă a catenelor nou sintetizate. Leziunile ADN cauzate de agenţi endogeni sunt îndepărtate cel mai adesea prin mecanismul de reparare prin excizia bazelor (*base excision repair* - BER), în timp ce alterările induse de agenţii mutageni din mediul extern, asociate frecvent cu distorsiunea dublului helix al ADN, sunt îndepărtate în special prin mecanismul de reparare prin excizia nucleotidelor (*nucleotide excision repair* - NER). Leziunile ADN complexe, precum rupturile monocatenare sau bicatenare sunt reparate prin mecanisme diferite (16). Nici unul dintre aceste mecanisme de reparare nu are o eficienţă absolută dar, în general, performanţa este ridicată. În anumite situaţii, celulele pot utiliza ADN-polimeraze specializate care ignoră leziuni ADN, aceasta realizându-se cu preţul apariţiei şi propagării unor mutaţii.

TIPURI DE LEZIUNI ADN

ADN-ul celular este susceptibil la producerea a diverse tipuri de leziuni cu origine atât endogenă, cât şi exogenă (tab. I). Aprecierea frecvenţei diferitelor tipuri de leziuni este dificilă datorită riscului inducerii unor artefacte prin însăşi tehnicile de lucru utilizate, în special oxidări ale ADN.

Erorile care rezultă în urma procesului de replicare au o frecvenţă de aproximativ 50.000/genom/zi. În afară de procesul de replicare, principalele surse endogene de leziuni ADN sunt speciile reactive de oxigen (2-20.000 leziuni/genom/zi), o serie de molecule reactive mici, precum S-adenozil metionina (600 leziuni/genom/zi) şi agenţii hidrolitici (12). Aceşti agenţi induc modificări ale bazelor ADN şi rupturi monocatenare prin alterarea deoxiribozelor. Una dintre cele mai importante descoperiri din ultimii ani este identificarea modificărilor induse de produşii de peroxidare ai lipidelor. Cel mai abundent produs este o pirimidopurinonă exociclică numită M_1G, generată prin reacţia dintre un reziduu de guanină şi malondialdehidă. Pe lângă malondialdehidă, peroxidarea lipidelor poate conduce la formarea de acroleină şi crotonaldehidă care sunt metabolizate rapid către epoxizi şi pot genera apoi produşi etenoexociclici ale bazelor ADN.

Agenţii mutageni exogeni sunt extrem de variaţi. Pe primul loc ca frecvenţă a leziunilor ADN se află radiaţiile ultraviolete (UV), componentă a radiaţiilor solare. Principalele leziuni induse de radiaţiile UV sunt dimerii pirimidinici, în special dimerii tip ciclobutan şi tip 6-4 (2). Din punctul de vedere al consecinţelor, fumul de ţigară este însă cel mai important agent mutagen exogen, acesta fiind responsabil de producerea mai multor decese prin cancer decât orice alt agent exogen cunoscut. Radiaţiile ionizante (X, g) induc în special rupturi mono- sau bicatenare.

REPARAREA MONOENZIMATICĂ

Singurul exemplu de leziune ADN îndepărtată prin intervenţia unei singure enzime este cel al O^6-metilguaninei (16), generată în cantităţi mici ca urmare a intervenţiei unor cataboliţi celulari reactivi. Repararea este realizată de către enzima metilguanin metil transferaza (MGMT) care fixează gruparea metil de la nivelul O^6-metilguaninei la nivelul unui reziduu de cisteină din structura sa (fig. 1). 5-metilcisteina care rezultă este foarte stabilă chimic şi, ca urmare, enzima este inactivată (12). De aceea, acest mecanism de reparare este foarte rapid saturat atunci când organismul este supus unor agenţi alchilanţi exogeni.

TABELUL I

Tipuri de leziuni ADN şi agenţii etiologici ai acestora

Tipul de leziune ADN	Agentul etiologic
Erori de împerechere	Erori ale replicării
Situsuri abazice	Erori ale replicării, spontan
Deaminări	Spontan
,Alchilări	Agenţi metilanţi (S-adenozil metionina)
Baze oxidate sau hidroxilate	UV-A, radicali ai oxigenului, radiaţii X, produşi ai peroxidării lipidelor
Dimeri pirimidinici	UV-B (> 320 nm)
Adiţia unor radicali chimici	Carcinogeni (atmosferici, alimentari, fum de ţigară), citostatice
Legături încrucişate intracatenare sau cu proteinele	Carcinogeni, citostatice
Rupturi monocatenare	Radiaţii X, inhibitori ai topoizomerazei I, radicali ai oxigenului
Rupturi bicatenare	Radiaţii γ, inhibitori ai topoizomerazei II
Legături încrucişate intercatenare	Mitomicina C, cisplatinul

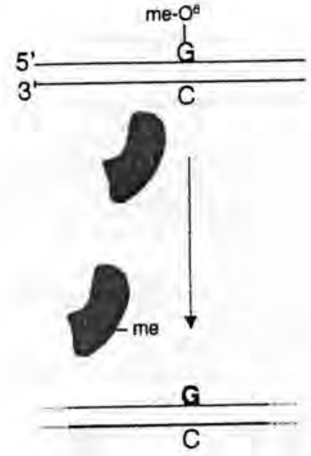


Fig. 1. Reprezentarea mecanismului de acţiune a enzimei MGMT

Repararea monoenzimatică este o formă de reparare care permite îndepărtarea doar a unei forme rare de leziune ADN, dar cu potenţial mutagenic crescut, printr-o modalitate foarte costisitoare din punct de vedere energetic, deoarece sacrifică în întregime o moleculă proteică pentru fiecare leziune corectată.

REPARAREA PRIN EXCIZIA BAZEI

Acest mecanism este implicat în repararea unor modificări chimice ale bazelor şi are ca primă etapă îndepărtarea acelei baze prin intermediul unor ADN-glicozilaze care clivează legătura glicozil dintre bază şi deoxiriboză (16). La om se cunosc 8 asemenea glicozilaze, deşi numărul lor ar putea fi mai mare (tab. II).

Mai multe dintre ADN-glicozilaze au capacitatea de a îndepărta uracilul şi 5-metiluracilul situate în dreptul unei guanine de pe catena opusă (18). Aceasta este una dintre leziunile cele mai frecvente, generată prin deaminarea hidrolitică a citozinei şi 5-metilcitozinei, dar şi prin deaminarea enzimatică a 5-metilcitozinei în celulele cu deficit de S-adenozilmetionină drept cofactor al metilării. Cea mai abundentă dintre aceste enzime este uracil ADN-glicozilaza (UNG) care se regăseşte atât în nuclei, cât şi în mitocondrii. Principala sa funcţie este de îndepărtare a reziduurilor de uracil care au fost încorporate greşit în locul unei timine. Această leziune nu are efect mutagenic direct, dar modifică afinitatea de legare a unor factori de transcripţie şi a altor proteine reglatorii. Enzima hSMUG1 are rolul de a îndepărta uracilul din regiunile monocatenare ale ADN, care apar tranzitoriu în cursul transcripţiei şi replicării. În aceste regiuni riscul de deaminare a citozinei este de 100 de ori mai mare decât în regiunile bicatenare. Alte două ADN-glicozilaze: TDG şi MBD4 îndepărtează uracilul şi timina împerecheate cu o guanină.

8-oxoguanina împerecheată cu o citozină este îndepărtată specific de către enzima OGG, iar adenina împerecheată greşit cu o 8-oxoguanină este îndepărtată de către glicozilaza MYH. Pirimidinele glicozilate, precum timinglicolul şi citozinglicolul, sunt excizate de către glicozilaza hNTH1. Această enzimă utilizează factorul XPG (care funcţionează pe calea de reparare prin excizia nucleotidelor - NER), drept cofactor (12). Aşa se explică poate faptul că mutaţiile genei XPG determină un fenotip mult mai sever decât defectele altor gene XP, cu asocierea unor tulburări de dezvoltare întâlnite şi în cazul sindromului Cockayne. Glicozilaza MPG are un spectru larg de acţiune, excizând numeroşi derivaţi de adenină, principalul substrat fiind 3-metiladenina.

În afară de intervenţia ADN-glicozilazelor, un număr şi mai mare de situsuri abazice sunt generate prin depurinare nonenzimatică (12).

Endonucleaza APE1 (apurinic/apyrimidinic endonuclease 1) este principala enzimă care recunoaşte situsurile abazice din structura ADN la om, având un rol cheie în calea de reparare BER. Această proteină clivează

TABELUL II

ADN-glicozilazele umane şi substraturile asupra cărora acţionează

Enzima	Număr de aminoacizi	Localizarea genei	Bazele anormale îndepărtate
UNG	313	12q23-q24	U şi 5-hidroxiuracilul
TDG	410	12q24.1	U şi T împerecheate cu G, etenocitozina
hSMUG1	270	12q13.1-q14	U (în special de pe ADN-ul monocatenar)
MBD4	580	3q21	U sau T împerecheate cu G de la nivelul secvenţelor CpG
hOGG1	345	3p25	8-oxoG împerecheată cu C, formamidopirimidinele
MYH	521	1p32.1-p34.3	A împerecheată cu 8-oxoG
hNTH1	312	16p13.2-p13.3	Timinglicolul, citozinglicolul, dihidrouracilul, formamidopirimidinele
MPG	293	16p (juxtatelomeric)	3MeA, etenoadenina, hipoxantina

catena ADN pe flancul 5' al situsului abazic şi interacţionează cu următoarea enzimă din această cale : polimeraza b (fig. 2). Polimeraza b îndepărtează reziduul 5'-deoxiribozo-fosfat (dRp), inseră nucleotidul corespunzător şi recrutează complexul ligază 3 - XRCC1. Ligaza 3 va reface continuitatea catenei.

În unele cazuri reziduul 5'-deoxiribozofosfat rezistă la acţiunea polimerazei b, fiind necesară o cale alternativă, cu intervenţia polimerazei d şi îndepărtarea a 2 - 13 nucleotide (*"long-patch BER"*) (18). În această cale alternativă intervine şi PCNA (antigenul nuclear al celulelor proliferante) şi nucleaza FEN1 care împiedică formarea unor structuri secundare de către porţiunile ADN monocatenare apărute intermediar. Continuitatea catenei va fi restabilită de această dată de către ligaza 1.

REPARAREA PRIN EXCIZIA NUCLEOTIDELOR

Calea NER este utilizată pentru corectarea a diferite tipuri de leziuni ADN asociate cu distorsiunea structurii dublu-helicoidale, precum dimerii de pirimidină produşi de radiaţiile UV sau modificările chimice determinate de benzpiren, aflatoxină şi cisplatin. Funcţia cea mai importantă a NER la om este însă îndepărtarea leziunilor ADN induse de radiaţiile UV (16).

Calea de reparare NER presupune recunoaşterea leziunii ADN, incizia catenei care conţine leziunea cu îndepărtarea unui fragment de 24-32 nucleotide, resinteza ADN şi ligarea capetelor (fig. 3).

Mecanismul prin care este recunoscută leziunea ADN este o problemă încă mult discutată. Simpla distorsiune a helixului nu poate fi considerată suficientă pentru a explica specificitatea foarte crescută a acestui sistem în repararea unor leziuni precum dimerii de pirimidină, având în vedere că leziuni care induc distorsiuni mult mai importante, precum o serie de bucle, sunt reparate mult mai puţin eficient. Se pare că intervin două etape : recunoaşterea distorsiunii, cel mai probabil prin intermediul complexului XPC-hHR23B şi localizarea propriu-zisă a catenei şi a leziunii chimice (12). A doua etapă implică întreruperea activităţii helicazelor XPB şi XPD din structura TFIIH şi, în cazul particular al leziunilor induse de radiaţiile UV, fixarea la acest nivel a unui factor specific - UV-DDB, alcătuit din două subunităţi : p125 şi p48.

Următoarea etapă în calea NER este formarea la nivelul leziunii a unui macroagregat proteic necesar pentru incizia duală a catenei care conţine leziunea. Acest agregat este alcătuit din 6 factori ce conţin 15 - 18 polipeptide : complexul XPC-hHR23B, proteina XPA, heterotrimerul RPA (proteina de replicare A) care se ataşează la ADN-ul monocatenar, complexul TFIIH alcătuit din 6-9 subunităţi, nucleaza XPG care realizează incizia de la extremitatea 3' şi enzimele ERCC1-XPF ce realizează incizia 5' (10). După îndepărtarea unui fragment de 24-32 de nucleotide care conţine leziunea, are loc resinteza ADN prin intermediul ADN polimerazei d sau e şi ligarea capetelor prin intermediul ligazei 1 (14).

Modelul descris mai sus este utilizat pentru repararea ADN-ului netranscris, majoritar în genom. În cazul special al genelor, corectarea este realizată de 5-10 ori mai rapid, cu participarea aceloraşi factori utilizaţi pentru ADN-ul netranscris, cu excepţia XPC. Semnalul de recunoaştere a leziunii este probabil altul şi anume blocarea progresiei ARN polimerazei II. În plus, intervin şi proteinele CSA şi CSB implicate în sindromul Cockayne, care au rolul de a cupla activitatea ARN polimerazei II cu mecanismul propriu-zis de reparare (2).

REPARAREA ERORILOR DE ÎMPERECHERE

Erori de împerechere ale nucleotidelor apar în cursul procesului de replicare semiconservativă, ca urmare a acurateţei relative a ADN-polimerazei d (o eroare la circa 10^5 nucleotide), sau chiar în cursul unor procese de reparare, în special atunci când refacerea segmentului de ADN care a conţinut eroarea este realizată prin intermediul ADN-polimerazei b (o eroare la aproximativ 3000-

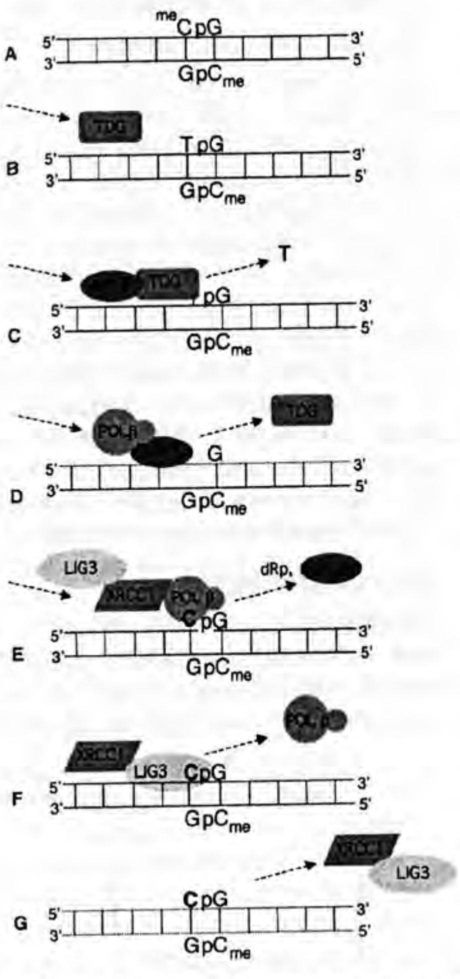


Fig. 2. Etapele parcurse în cursul reparării prin excizia bazei (după Lindahl T. et al., 1999)

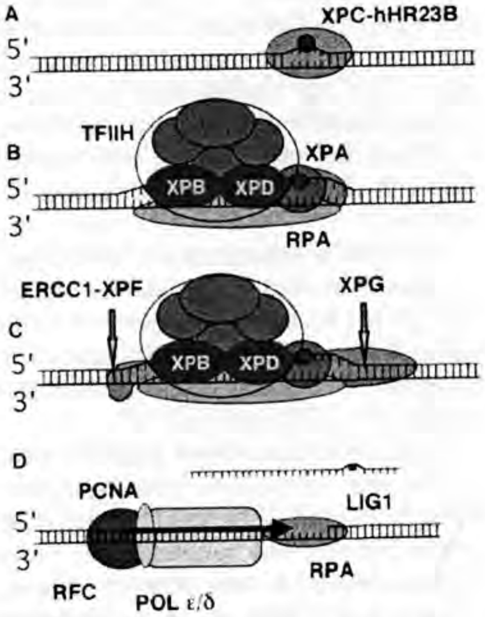


Fig. 3. Desfăşurarea reparării prin excizia nucleotidelor (după Lindahl T. et al., 1999)

-5000 de nucleotide). În plus, replicarea secvenţelor repetitive ale ADN se însoţeşte relativ frecvent de fenomenul de "alunecare" (*slippage*) a ADN-polimerazei, mai ales în cazul secvenţelor repetitive, ceea ce conduce la formarea unor bucle de către una din catene cu alungirea sau scurtarea secvenţei repetitive.

O problemă importantă este discriminarea catenei care conţine nucleotidul împerecheat greşit. Această funcţie pare a fi asigurată de diferenţa în statusul de metilare care există între catena nou sintetizată (semimetilată) şi catena matriţă (6).

Nucleotidele împerecheate greşit sunt recunoscute prin intermediul a două complexe : MSH2/MSH6 (GTBP) şi MSH2/MSH3 (17). Primul complex este responsabil de recunoaşterea erorilor de împerechere bază-bază, în timp ce al doilea are un rol major în sesizarea erorilor de împerechere induse de deleţii sau inserţii mai lungi. Nici unul dintre aceste complexe nu poate recunoaşte erorile de împerechere induse de inserţia sau deleţia unui singur nucleotid. Mai recent s-a demonstrat că heteromerul MSH2/MSH6 este capabil să repare atât erorile de împerechere bază-bază, cât şi cele induse de inserţia/deleţia a peste 12 baze. Acest complex are afinitatea maximă pentru erorile de împerechere G : T. După recunoaşterea erorii de împerechere, intervine complexul heterodimeric MLH1/PMS2 ce interacţionează cu complexele legate anterior (fig. 4). În plus, complexul MLH1/PMS1 interacţionează numai cu complexul MSH2/MSH3. În continuare, mecanismul de reparare utilizează o serie de factori comuni sistemelor de reparare descrise anterior : ADN-polimeraza d, RPA, PCNA, factorul de replicare C (RFC), exonucleaza 1, FEN1 şi exonucleazele asociate ADN-polimerazelor d şi e. Procesul de reparare presupune degradarea exonucleazică a unui fragment ADN cu o lungime de peste 1-2 kb (17).

REPARAREA RUPTURILOR ADN

Rupturi ADN monocatenare

Speciile reactive de oxigen determină alterarea bazelor ADN precum şi rupturi monocatenare prin distrugerea reziduurilor deoxiribozice. Asemenea rupturi monocatenare sunt reparate prin intermediul aceloraşi enzime responsabile de ultimele etape ale mecanismului BER, uneori cu etape suplimentare de îndepărtare exonucleazică a capetelor fragile şi fosforilarea capetelor 5' terminale prin intermediul unor ADN-kinaze (12). Având în vedere faptul că extremităţile catenelor sunt fragile şi atrag evenimente de recombinare, ele sunt protejate prin intermediul unei proteine nucleare abundente, poli (ADN-riboz) polimeraza 1 (PARP1).

Rupturi ADN bicatenare

Rupturi ADN bicatenare pot apare ca urmare a expunerii la radiaţiile ionizante, spontan în cursul replicării, sau prin acţiunea programată a endonucleazelor în cursul meiozei şi a recombinării VDJ. Frecvenţa acestor rupturi reprezintă doar 1/15 - 1/20 din cea a rupturilor ADN monocatenare. Repararea lor se poate realiza prin două mecanisme alternative : recombinarea omologă (*homologous recombination* - HR) şi unirea neomologă a capetelor (*non-homologous end-joining* - NHEJ). HR este mecanismul cel mai frecvent utilizat la om şi este un mecanism de reparare precis, care utilizează pentru reparare o catenă de ADN intactă de pe cromatida soră sau de pe cromosomul omolog. NHEJ este însă un mecanism predispus la erori, în care capetele rupte ale ADN sunt unite fără nici o omologie, ori cu ajutorul unor secvenţe omologe scurte (< 10 pb). Ca urmare, NHEJ conduce frecvent la mici inserţii sau deleţii şi este utilizată în special în cursul recombinării VDJ din cadrul sintezei imunoglobulinelor, fiind o sursă suplimentară de diversitate. Dar opţiunile celulei sunt mult mai complexe decât simpla alegere între HR şi NHEJ. Există câteva tipuri diferite de HR : conversia genică (varianta cea mai frecvent utilizată), alinierea monocatenelor şi replicarea indusă de ruptură (8). De asemeni, există mai multe mecanisme NHEJ (7).

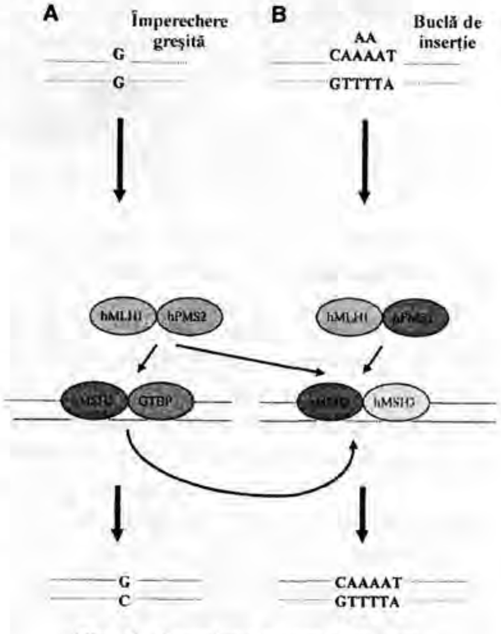


Fig. 4. Complexele care recunosc diversele tipuri de erori ale împerecherii (după Wheeler J. et al., 2000)

Înainte de iniţierea mecanismelor de reparare intervin câteva etape comune. Prima etapă constă în sesizarea prezenţei unei rupturi ADN bicatenare. Spre deosebire de organismele inferioare, la om senzorii rupturilor ADN bicatenare nu sunt foarte bine cunoscuţi. O ipoteză este intervenţia unui complex multiproteic numit BASC (BRCA1-associated genome surveillance complex) care conţine proteinele BRCA1, ATM, complexul NBS1-MRE11-RAD50, proteinele MSH2/MSH6 şi MLH1 care intervin şi în calea MMR şi helicaza BLM (19). Următoarea etapă comună este una de semnalizare care implică activitatea a două kinaze înrudite : ATM şi ATR. Acestea răspund atât de activarea unor proteine importante pentru repararea propriu-zisă, precum fosforilarea NBS1 ori a BRCA1, dar şi de declanşarea blocării ciclului celular la nivelul punctului de control G2/M, prin intermediul kinazelor CHK1 şi CHK2 şi a proteinelor MDM2 şi P53.

Recombinarea omologă debutează prin procesarea iniţială a capetelor rupte de către complexul NBS1-MRE11-RAD50, activat ca urmare a fosforilării NBS1 de către proteina ATM, şi care va conduce la formarea unor capete 3' monocatenare (fig. 5). RAD52 se ataşează la capetele monocatenare astfel formate şi le protejează şi, în plus, facilitează formarea heteroduplexurilor ADN care necesită proteina RAD51 şi proteinele asociate acesteia : BRCA1, BRCA2 şi BARD. Această etapă este facilitată şi de proteinele RPA, RAD54 şi de complexul RAD55/RAD57 (3). ADN-ul intact de la nivelul cromatidei soră sau a cromosomului omolog este utilizat ca matriţă pentru a înlocui informaţia genetică în cursul procesului nucleolitic (1). În final intervine o etapă de ligare care completează acest mecanism de reparare a ADN.

Unirea neomologă a capetelor rupte debutează prin legarea heterodimerului KU70/KU80 la nivelul capetelor ADN care activează apoi o protein kinază ADN-dependentă (ADN-PK) (4). Intervine, de asemenea, complexul NBS1-MRE11-RAD50 care are atât activitate enzimatică cât şi structurală. Una dintre activităţile importante ale proteinei NBS pe această cale este activarea recombinazelor RAG1 şi RAG2 care intervin în procesul de recombinare VDJ din cursul sintezei imunoglobulinelor. Complexul XRCC4/ligază 4 este necesar pentru unirea capetelor rupte. Repararea poate fi în acest caz fie precisă, fie cu pierderea sau adiţia unor nucleotide ceea ce conduce la o mutaţie.

Alegerea unuia din cele două mecanisme principale de reparare a rupturilor ADN bicatenare este realizată printr-un proces competitiv între nivelele proteinei RAD52 pe de o parte şi ale heterodimerului KU70/KU80 pe de altă parte (8).

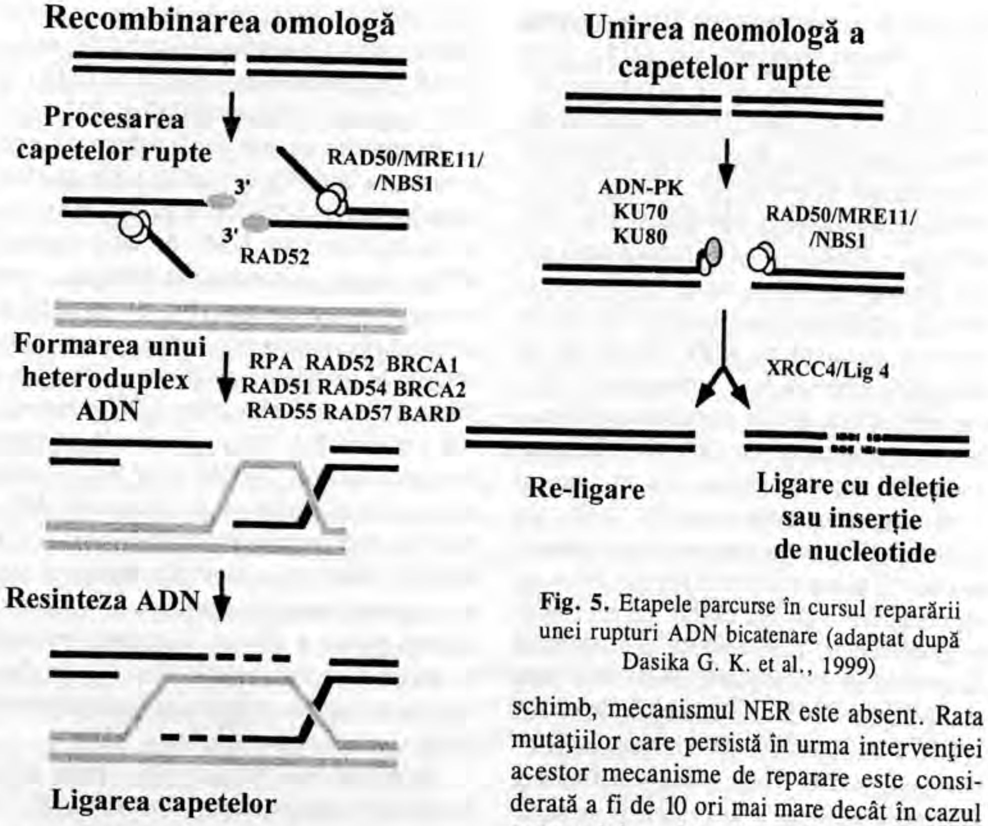


Fig. 5. Etapele parcurse în cursul reparării unei rupturi ADN bicatenare (adaptat după Dasika G. K. et al., 1999)

REPARAREA LEZIUNILOR LA NIVELUL ADN-ULUI MITOCONDRIAL

Absenţa histonelor cu rol protector şi mediul foarte bogat în specii reactive de oxigen rezultate în cursul sintezei ATP face ca aparent ADN-ul mitocondrial să fie mult mai susceptibil la anumite tipuri de leziuni faţă de ADN-ul nuclear. În prezent se cunoaşte că la nivelul acestor organite funcţionează unele mecanisme de reparare prezente şi la nivel nuclear, în timp ce altele sunt absente. Astfel, mitocondriile prezintă capacitatea de reparare a O^6 metilguaninei prin intermediul enzimei MGMT. De asemeni, au fost identificate numeroase componente care intervin în mecanismul BER, precum unele ADN glicozilaze (UNG, hOGG1, hNTH1), endonucleaza APE1 etc. (15). În schimb, mecanismul NER este absent. Rata mutaţiilor care persistă în urma intervenţiei acestor mecanisme de reparare este considerată a fi de 10 ori mai mare decât în cazul genomului nuclear şi aceasta contribuie la procesul de îmbătrânire şi la apariţia unor boli degenerative.

TOLERANŢA LEZIUNILOR ADN

Punctele de control ale ciclului celular sunt considerate îndeobşte ca mecanisme care permit repararea leziunilor ADN înaintea replicării sau diviziunii celulare. Dar aceasta este o suprasimplificare, iar în prezent devine tot mai clar faptul că celulele pot tolera multe dintre leziunile ADN fără a le corecta. De exemplu, celulele normale se pot divide chiar atunci când au în genom o cantitate importantă de dimeri de pirimidină induşi de radiaţiile UV. Dar aceşti dimeri de pirimidină blochează progresia ADN-polimerazelor implicate în replicare. Cum este totuşi posibilă toleranţa în aceste condiţii?

În prezent este clar că, în parte, soluţia este dată de enzime specializate care pot depăşi alterarea ADN. Astfel, ADN-polimeraza z (zeta), poate tolera numeroase leziuni ADN, dar încorporează adeseori nucleotide greşite în cursul depăşirii unei leziuni. hREV1 este o altă enzimă cu activitate de dMPC transferază dependentă de matriţă ce poate insera un reziduu de citozină pe catena opusă unui situs abazic. hREV1 face parte dintr-o altă categorie de ADN-polimeraze, mai recent descrisă, care sunt înrudite cu terminal transferaza, dar au activitate dependentă de o matriţă. O altă ADN-polimerază importantă din această familie este ADN-polimeraza h (eta). Ea poate depăşi dimerii T-T şi, în mod obişnuit, pe catena opusă leziunii sunt inserate corect două reziduuri de adenină. Recent au fost identificaţi şi alţi membri ai familiei ADN-polimerazelor h, cu activitate rezervată în special pentru anumite leziuni dificil de depăşit sau pentru cazurile în care informaţia codificată este complet pierdută (12).

BOLI PRODUSE PRIN ALTERAREA MECANISMELOR DE REPARARE A LEZIUNILOR ADN

Există numeroase boli care au ca substrat alterarea unuia dintre mecanismele principale de reparare a leziunilor ADN. Majoritatea acestor boli au asociat un risc semnificativ pentru apariţia unor cancere.

Până în prezent nu au fost identificate boli genetice determinate de mutaţii ale genelor care codifică proteine implicate în repararea monoenzimatică sau calea BER. Şoarecii knockout pentru unele gene cheie implicate în aceste mecanisme, precum APE1, ADN-polimeraza b sau XRCC1 au evoluţie letală. În schimb, inactivarea oricărei ADN-glicozilaze nu are nici o consecinţă fenotipică (12).

În cazul NER se cunosc trei afecţiuni rare care ilustrează impactul biologic al acestei căi. Acestea sunt: xeroderma pigmentosum (XP), sindromul Cockayne (CS) şi o formă cu fotosensibilitate a trichotiodistrofiei. (TTD). Trăsătura comună este sensibilitatea foarte accentuată la expunerea solară ca urmare a reparării deficitare a leziunilor ADN induse de radiaţiile UV; în schimb, celelalte manifestări clinice sunt extrem de diferite (2). Pacienţii cu XP prezintă o creştere foarte accentuată, de peste 2000 de ori, a riscului pentru apariţia unui cancer cutanat şi, în multe cazuri, neurodegenerare accelerată. Pacienţii cu CS prezintă anomalii neurologice degenerative progresive foarte severe şi manifestări de îmbătrânire precoce. TTD este caracterizată prin aspectul fragil al părului şi unghiilor, pe lângă alte aspecte prezente şi în CS. Heterogenitatea clinică este consecinţă heterogenităţii genetice. Pentru XP sunt identificate 7 gene (XPA - XPG). Cunoaşterea nivelelor de acţiune ale fiecărei proteine codificată de aceste gene poate explica diferenţele în severitatea variantelor de XP. De exemplu, mutaţiile XPA determină o formă mai severă de boală decât XPC deoarece în ultimul caz este menţinută capacitatea de a realiza NER asociată cu transcripţia (12). La fel, mutaţiile XPG determină o formă severă de XP deoarece proteina codificată, pe lângă intervenţia în calea NER, promovează activitatea ADN-glicozilazei hNTH1 implicată în calea BER. În cazul CS sunt implicate 5 gene: CSA, CSB şi alelele specifice ale XPB, XPD şi XPG. TTD varianta cu fotosensibilitate este determinată de mutaţia a 3 gene: din nou XPB şi XPD, precum şi TTDA. Se observă faptul că în special mutaţiile XPB, XPD şi XPG sunt asociate cu o variabilitate clinică remarcabilă, care merge de la XP la XP/CS şi, în cazul XPB şi XPD, de asemeni şi TTD (5).

Mutaţiile genelor implicate în calea MMR au drept consecinţă o boală genetică numită cancerul colorectal nonpolipozic ereditar (HNPCC). Aceasta este o boală genetică relativ frecventă, responsabilă de apariţia a circa 2% din toate cazurile de cancer colorectal (17). De asemeni, boala asociază un risc relativ crescut şi pentru alte localizări neoplazice precum cancerul endometrial (prima localizare ca frecvenţă la femeile cu această boală), cancerul de sân, ovar, tract biliar, intestin subţire, stomac sau cancere cu celule tranziţionale ale tractului urinar. Există câteva caracteristici ale neoplasmelor colorectale care apar în cadrul acestei boli: 70% sunt localizare proximal de flexura splenică, există un exces de cancere mucinoase sau cu infiltraţie limfocitară, cariotipul este normal, există instabilitate a microsateliţilor iar evoluţia pare a fi mai bună. 60-70% din cazuri sunt determinate de mutaţii ale genelor MLH1 şi MSH2; un număr redus de cazuri sunt asociate cu mutaţii ale genelor PMS1, PMS2 şi MSH6, în timp ce pentru gena MSH3 nu au fost raportate cazuri (6).

Mutaţiile genelor care codifică proteine ce intervin în repararea rupturilor ADN pot determina numeroase boli. Majoritatea lor implică mutaţii ale proteinelor ce intervin în calea HR şi au transmitere recesivă, deşi există şi exemple de boli cu transmitere dominantă.

Ataxia telangiectazia (AT) este una dintre cele mai studiate boli din acest grup, caracterizată prin degenerare neuronală progresivă tradusă clinic prin ataxie, prezenţa telangiectaziilor vizibile în special la nivelul conjunctivei bulbare, radiosensibilitate, imunodeficienţă şi un risc crescut pentru apariţia cancerelor, mai ales a limfoamelor. Afecţiunea are o frecvenţă de circa 1 la 100.000 locuitori, în schimb frecvenţa heterozigoţilor este de circa 1%. Aceştia au un risc crescut pentru cancerul de sân, dar numai în situaţia în care alela mutantă codifică o proteină stabilă (nu şi în cazul mutaţiilor care determină proteine trunchiate). Boala este determinată de mutaţia genei ATM (cromosomul 11q22) care codifică o proteinkinază ce activează numeroase proteine: BRCA1, CHK1, P53, nibrina, ABL etc., implicate în căile de reparare ale rupturilor ADN sau în controlul punctului de control G2/M a ciclului celular. O variantă asemănătoare a AT este determinată de mutaţiile genei MRE11 (11).

Sindromul Nijmegen este o afecţiune transmisă autosomal recesiv determinată de mutaţia genei NBS1 (8q21) care codifică nibrina. Boala este caracterizată printr-un facies caracteristic cu aspect de pasăre, microcefalie, hipostatură, imunodeficienţă, frecvenţă crescută a rupturilor cromosomice şi risc semnificativ pentru apariţia cancerelor, în special a limfoamelor.

Sindromul Bloom este o afecţiune autosomal recesivă caracterizată prin nanism proporţional, facies caracteristic cu eritem heliosensibil, facies caracteristic, imunodeficienţă moderată cu otite sau pneumonii repetate, infertilitate masculină şi menopauză precoce la femei, diabet zaharat. Boala este determinată de mutaţia genei BLM (15q26.1) ce codifică o ADN-helicază (5). O caracteristică importantă a acestei boli este creşterea importantă a frecvenţei schimburilor între cromatidele surori (SCE).

Anemia Fanconi este o afecţiune transmisă recesiv, caracterizată clinic prin diverse anomalii congenitale, în special osoase (absenţa sau aplazia radiusului etc.), dar şi anomalii SNC, gastrointestinale sau cutanate, predispoziţie la aplazia medulară şi leucemie mieloblastică acută, precum şi o hipersensibilitate la agenţi clastogenici (care induc rupturi cromosomice). De asemeni, boala se caracterizează printr-un exces de legături ADN încrucişate nereparate. Există cel puţin 8 forme diferite de boală, pentru 3 genele au fost identificate şi pentru alte două genele au fost cartografiate.

Cancerul de sân ereditar este una dintre cele mai frecvente boli genetice (circa 1 la 800 de indivizi) caracterizată printr-un risc crescut de apariţie a unui neoplasm mamar (36-85%), precum şi pentru cancerul de ovar (16-60%). Debutul bolii este adeseori precoce şi uneori bilateral. Au fost identificate două gene: BRCA1 (17q21) şi BRCA2 (13q12) ce codifică proteine care interacţionează cu RAD51 în calea de reparare HR a rupturilor ADN bicatenare (13).

Principala boală determinată de alterarea căii NHEJ este imunodeficienţa combinată severă (SCID) caracterizată prin perturbarea mecanismului de recombinare VDJ care intervine în sinteza imunoglobulinelor şi a receptorilor limfocitelor T (TCR).

Mutaţia genei care codifică ADN-polimeraza h, principala enzimă implicată în toleranţa unor leziuni ADN, determină o variantă a bolii XP (12).

CONCLUZII

Gama extrem de diversă a leziunilor ADN a condus la apariţia în cursul evoluţiei a mai multor mecanisme complexe de reparare. Eficacitatea acestora este în general foarte crescută, dar unele leziuni pot rămâne nereparate şi se pot propaga ca mutaţii în succesiunea generaţiilor de celule. Impactul mecanismelor de reparare a leziunilor ADN este evidenţiat de o serie de boli genetice produse prin alterarea acestora, majoritatea lor fiind caracterizate printr-un risc deosebit de crescut la apariţia unor cancere.

BIBLIOGRAFIE

1. Bishop A.J.R., Schiestl R.H., Homologous recombination as a mechanism for genome rearrangements: environmental and genetic effects, *Hum Mol Genet*, 2000, 9 (16), 2427-2434.
2. Citterio E. et al., Transcriptional healing, *Cell*, 2000, 101, 447-450.
3. Dasika G. K. et al., DNA damage-induced cell cycle checkpoints and DNA strand break repair in development and tumorigenesis, *Oncogene*, 1999, 18, 7883-7899.
4. Difilippantonio M.J., Jhu J. et al., DNA repair protein Ku80 suppresses chromosomal aberrations and malignant transformation, *Nature*, 2000, 404, 510-514.
5. Ellis N.A., DNA helicases in inherited human disorders, *Curr Op Genet Develop*, 1997, 7, 354-363
6. Fishel R., Kolodner R. D., Identification of mismatch repair genes and their role in the development of cancer, *Curr Op Genet Develop,* 1995, 5 (3), 382-395.
7. Haber J.A., Gatekeepers of recombination, *Nature*, 1999, 398, 665-667.
8. Haber J.E., Partners and pathways: repairing a double-strand break, *Trends Genet*, 2000, 16 (6), 259-264.
9. Harfe B.D., Jinks-Robertson S., DNA mismatch repair and genetic instability, *Ann Rev Genet*, 2000, 34, 359-399.
10. Houtsmuller A.B., Rademakers S., Nigg A.L. et al., Action of DNA Repair Endonuclease ERCC1/XPF in Living Cells, *Science*, 1999, 284, 958-961.
11. Khanna K.K., Cancer Risk and the ATM Gene: a Continuing Debate, *J Natl Cancer Inst,* 2000, 92 (10), 795-802.
12. Lindahl T., Wood R.D., Quality Control by DNA Repair, *Science*, 1999, 286 (5446), 1997-2005.
13. Ralph S., Livingston D.M., In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2, *Nature*, 2000, 408, 429-432.
14. Roth D.B., Gellert M., Cancer: New guardians of the genome, *Nature*, 2000, 404, 823-825.
15. Sawyer D.E., Van Hoten B., Repair of DNA damage in mitochondria, *Elsevier Science*, 1999.
16. Strachan T., Read A.P., Instability: mutation and DNA repair, in: *Human Molecular Genetics*, 2^{nd} ed., Ed. BIOS Scientific Publishers Ltd., 1999, 209-240.
17. Wheeler J.M.D., Bodmer W.F., Mortensen N.J., DNA mismatch repair genes and colorectal cancer, *Gut*, 2000, 47 (1), 148-153.
18. Wilson S.H., Mammalian base excision repair and DNA polymerase beta, *Elsevier Science*, 1998.
19. Zhou B.B.S., Elledge S.J., The DNA damage response: putting checkpoints in perspective, *Nature*, 2000, 408, 433-439.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

BENEFICIILE EXERCIŢIULUI FIZIC ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Silvia Chiriac[1], Corina Dima-Cozma[2], T. Georgescu[2], D. Ţurcanu[2], G.I. Pandele[2]
1 Spitalul Clinic de Recuperare, Clinica a VI-a Medicală
2 Universitatea de Medicină " Gr.T. Popa " Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a VI-a Medicală

THE BENEFICIAL EFFECT OF PHYSICAL TRAINING IN HYPERTENSION (Abstract) : Hypertension is present in epidemic proportion and is associated with a markedly increased risk of developing numerous cardiovascular disorders. All current treatment guidelines emphasise the role of nonpharmacological interventions, physical activity included, in the treatment of mild to moderate hypertension. A large number of studies have demonstrated that regular exercise reduces the incidence of hypertension. In addition to preventing hypertension, regular exercise has been found to lower blood pressure (10 mmHg average reduction in both systolic and diastolic pressure), improve lipoprotein -lipid profiles and insulin sensitivity. As part of the initial treatment, exercise is recomanded for 12 months in patients with stage 1 hypertension, with no other coronary risk factors and no evidence of cardiovascular disease, and for as long as 6 months in those with other risk factor, but not diabetes. In patients with diabetes, cardiovascular disease or with stage 2 or 3 hypertension, drug therapy should be initiated first. Dynamic exercise of moderate intensity, 50-75% VO2max, (eg. brisk walking , cycling) for 50-60 minutes, 3-5 times per week, is preferable to vigorous exercise becouse it appears to be more effective in lowering blood pressure. In addition to reducing hypertension, physical activity improves other cardiovascular risk factors. **Key words** : HYPERTENSION, EXERCISE, CARDIOVASCULAR RISK FACTOR

Exerciţiile fizice practicate în mod regulat au efect favorabil atât în profilaxia cât şi în tratarea unor afecţiuni, în special cardio-vasculare şi musculo-scheletale. Rezumate, aceste beneficii sunt (7, 15) : prevenirea afecţiunilor coronariene ; prevenirea şi reducerea hipertensiunii arteriale uşoare şi moderate ; ameliorarea anginei pectorale şi a insuficienţei cardiace ; reducerea obezităţii şi a hiperlipidemiei ; îmbunătăţirea toleranţei la glucoză ; creşterea condiţiei fizice şi a mobilităţii articulare ; ameliorarea stărilor de depresie şi anxietate ; prevenirea osteoporozei şi afecţiunilor ortopedice sau reumatismale ; prevenirea unor forme de cancer (colon şi sân).

Hipertensiunea, prin larga sa răspândire în populaţie, ramâne o problemă majoră de sănătate publică. Antrenamentul fizic este menţionat în literatura medicală a ultimilor trei decenii ca o componentă din ce în ce mai importantă a tratamentului nefarmacologic.

Multiple studii (2,15) au demonstrat un beneficiu semnificativ al activităţii fizice susţinute în reducerea morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare, atât la femei cât şi la bărbaţi. Paffenbarger, într-un studiu prospectiv (13), urmărind 10.000 absolvenţi Harvard pe o perioadă de 10 ani a constatat o incidenţă mai scăzută cu 35% a hipertensiunii arteriale (HTA) la cei activi fizic, comparativ cu sedentarii. Riscul mortalităţii a scăzut proporţional cu creşterea nivelului de efort, demonstrându-se o reducere cu 24% a mortalităţii cardiovasculare la subiecţii care au cheltuit peste 2000 kcal/săptămână efectuând exerciţii fizice. Mai mult, absolvenţii iniţial sedentari care au devenit apoi activi, au avut un risc mai mic al mortalităţii prin boli cardiovasculare comparativ cu cei care au rămas sedentari. Studiul "Nurses's Health" (10) a cuprins 73.000 femei şi a arătat că riscul de boală coronariană şi de accident vascular cerebral s-a corelat invers proporţional cu gradul activităţii fizice. Exerciţiile fizice efectuate în mod regulat determină scăderea TA în medie cu 10/8 mmHg. O metaanaliză (9) a 18 studii randomizate a evidenţiat, după o perioadă variabilă de antrenament fizic (4-37 săptămâni), scăderea TA cu 7/9 mmHg.

MECANISMELE PRIN CARE EXERCIŢIILE FIZICE CONDUC LA SCĂDEREA TA (8)

Scăderea debitului cardiac şi a rezistenţei vasculare periferice în repaus şi la orice nivel de efort submaximal prin reducerea tonusului simpatic şi a frecvenţei cardiace ; reducerea nivelului de catecolamine şi a activităţii reninei plasmatice ; diminuarea rigidităţii şi creşterea complianţei arteriale ; efecte vasodilatatoare prin creşterea eliberării de NO de către celulele endoteliale ; creşterea sensibilităţii la insulină ; scăderea obezităţii abdominale indiferent de modificarea greutăţii şi a indicelui de masă corporală

PRESCRIEREA EXERCIŢIILOR FIZICE

Indicaţii de tratament

Joint National Commitee (JNC) (1997) şi American College of Sports Medicine (ACSM) (1993) (1,7) recomandă exerciţiul fizic în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Conform ghidului de tratament propus de JNC, modificarea stilului de viaţă (care include şi exerciţiul fizic) se recomandă persoanelor cu TA la limita superioară a normalului şi pacienţilor cu HTA st. 1 (TA 140-159/90-99 mmHg), fără factori de risc sau boli cardiovasculare, timp de 12 luni înaintea introducerii tratamentului medicamentos şi timp de 6 luni la cei cu minim un factor de risc, exceptând diabetul zaharat. La pacienţii cu diabet zaharat, boli cardiovasculare sau cu HTA stadiul 2 sau 3 (TA ≥160/ ≥100 mmHg), se recomandă, mai întâi, scăderea TA prin tratament medicamentos.

Tipul de exerciţii fizice

Efectele imediate ale exerciţiilor fizice asupra TA depind de tipul, intensitatea şi durata acestora. Există două tipuri de exerciţii fizice : izotonice şi izometrice. Exerciţiile fizice izotonice sau aerobice se definesc drept exerciţii ritmice repetitive care utilizează grupe musculare multiple şi care determină un răspuns asupra TA şi frecvenţei cardiace. Tensiunea arterială sistolică (TAS) creşte în raport cu încărcarea cu 7-10 mmHg/MET. Un MET este echivalentul a 3,5 ml O_2/kg/min şi reprezintă energia unei persoane aflate în repaus. Exerciţiul fizic izotonic constă în : mers în pas alert, jogging, ciclism, înot etc. Tensiunea arterială diastolică (TAD) scade nesemnificativ sau rămâne neschimbată. Exerciţiile aerobice duc la o scădere temporară a TA după exerciţiu (în medie 8-12 ore), iar antrenamentul duce la o atenuare a creşterii TA care se observă de obicei în timpul efortului (5).

Răspunsul anormal al TA la efort : creşterea accentuată a TA comparativ cu efortul ; o modificare nesemnificativă a TAS la un efort crescut ; creşterea progresivă a TAD ; scăderea cu mai mult de 10 mm Hg a TAD sau TAS.

Descreşterea TAD semnifică vasodilatarea rapidă care apare la sportivii antrenaţi sau normalizarea TA la hipertensivii supuşi antrenamentului fizic.

La hipertensivii neantrenaţi însă, o scădere a TAD mai mare de 10 mm Hg, este patologică. Exerciţiile fizice izometrice sau statice (ridicarea sau împingerea de greutăţi) produc creşterea atât a TAS cât şi a TAD şi sunt formal contraindicate la hipertensivi. S-a demonstrat însă că practicarea repetată a exerciţiilor izometrice, la o intensitate mică de efort determină scăderea moderată a TA de repaus şi reduce răspunsul acut la efort. Astfel, antrenamentul fizic care combină exerciţiile fizice izotonice cu scurte perioade de exerciţii fizice izometrice, a avut efecte benefice în scăderea TA şi în prevenirea infarctului miocardic acut (IMA) la bărbaţii coronarieni în timpul activităţii sexuale (8).

Cele 30 de minute de activitate aerobică sunt precedate de perioade de "încălzire" (*stretching*) şi relaxare de câte 10-15 minute fiecare.

Efectuarea testului la efort (TE) la toţi hipertensivii înaintea includerii în programul de antrenament rămâne o problemă controversată. ACSM (1) recomandă efectuarea TE la efort la bărbaţi peste 40 de ani şi la femei peste 50 de ani şi care prezintă cel puţin un factor de risc pentru o afecţiune cardiovasculară coronariană. La persoanele între 35-45 de ani frecvenţa cardiacă maximă de efort (FcMxt) se calculează după formula : 220 - vârsta în ani. Peste această vârstă, sau dacă există factori de risc, se recomandă testarea la efort pentru aprecierea nivelului permis al efortului.

Antrenamentul de rezistenţă la cicloergometru

Va fi precedat de gimnastică medicală. Constă în pedalarea continuă sau "cu intervale" pe bicicleta ergometrică 20-30 minute, la o Fc de 60-80% din Fc maximă atinsă în timpul probei de efort, de 3-5 ori pe săptămână.

Dacă bolnavul este sub tratament cu β-blocante, Fc nu ne mai poate orienta în privinţa intensităţii efortului. În aceasta situaţie ne vom ghida după capacitatea pacientului de a susţine o conversaţie în timpul efortului. După 12-16 săptămâni, dacă TA este adecvat controlată, se poate reduce gradat medicaţia antihipertensivă.

Pentru a fi eficiente, exerciţiile fizice trebuiesc practicate în mod regulat. Orice întrerupere determină revenirea valorii TA la nivelul anterior începerii antrenamentului.

Mersul alert si jogging-ul

Mersul în pas vioi este un exemplu tipic de exerciţiu fizic de intensitate moderată şi care determină scăderea tensiunii arteriale cu 5-10 mmHg, dacă este practicat cel puţin 3 ore pe săptămână. Înainte şi după şedintele de mers se va măsura Fc şi TA. În timpul mersului Fc se va determina la intervale de 4-5 minute pentru a orienta frecvenţa paşilor spre a atinge 60-70% din Fc Mxt.

Ca şi celelalte mijloace de antrenament, se va face în mod gradat, progresiv, luni şi ani de zile. Pe măsură ce gradul de pregătire fizică o permite, se pot asocia scurte perioade de jogging. Redăm un exemplu de program de jogging pentru hipertensivii neantrenaţi (tab. I). După cum se observă, creşterea intensităţii efortului se face în mod gradat.

TABELUL I

Program de jogging pentru pacienţi hipertensivi neantrenaţi (16)

Săptămâna	Intensitatea antrenamentului
1	10 min. mers rapid
2	3 x 1 min. jogging cu interval de 3 min. mers
3	3 x 2 min. jogging cu interval de 3 min. mers
4	3 x 3 min. jogging cu interval de 3 min. mers
5	3 x 4 min. jogging cu interval de 3 min. mers
6	3 x 5 min. jogging cu interval de 3 min. mers
7	3 x 6 min. jogging cu interval de 3 min. mers
8	3 x 7 min. jogging cu interval de 3 min. mers
9	3 x 8 min. jogging cu interval de 3 min. mers
10	1 x 12 min. jogging
după 11	Creşte durata de jogging cu 1 min./săpt. până la 20-30 min

Tipuri de activităţi fizice contraindicate hipertensivilor

Sporturi de performanţă, sărituri, ridicarea de greutăţi, culturism, exerciţii cu extensorul, ridicarea în braţe la bară, genoflexiuni, box, karate.

Pragul de activitate

Există multe controverse în legatură cu pragul optim al intensităţii activitatii fizice .

Se recomandă în general ca antrenamentul fizic sa se desfasoare la o intensitate moderată a efortului (75% din FcMxt, respectiv 60-80% din VO_2 max.). Peste această valoare organismul este în anaerobioză şi nu se produc scăderi ale cifrelor tensionale. Studii recent publicate (11,14) au arătat că un nivel mai mic de efort (50% VO_2 max.) a avut un efect hipotensor mai puternic şi mai prelungit faţă de un nivel mai crescut (75% VO_2 max.). VO_2 max se defineşte drept nivelul de efort al unui exerciţiu realizat de o persoană până la apariţia oboselii sau a altor simptome care limitează efortul. La hipertensivii coronarieni cu nivele crescute ale colesterolului, se contraindică exerciţiile fizice viguroase, existând pericolul morţii subite prin ruptura plăcii de aterom.

ALTE EFECTE BENEFICE ALE EXERCIŢIILOR FIZICE

Ameliorarea metabolismului lipidic

Utilizarea exerciţiilor fizice în tratamentul HTA are efecte benefice şi asupra metabolismului lipidic, prevenind nu numai creşterea concentraţiei plasmatice a colesterolului şi trigliceridelor, dar determinând şi scăderea lor atunci când sunt crescute (5,6,8,15).

Activitatea fizică practicată în mod regulat determină reducerea nivelului colesterolului total şi a LDL-C şi creşterea HDL-C. În aprecierea riscului aterogen se utilizează o serie de indici, aceştia fiind influenţaţi favorabil prin exerciţiile fizice. La hipertensivii incluşi în programele de antrenament se îmbunătăţesc rapoartele Ct/HDL-C, apo-A1/apo-B, HDL_2-C/ HDL_3-C. Se pare că aceste efecte benefice asupra metabolismului lipidic se datoresc creşterii activităţii lipoproteinlipazei, enzimă cheie în conversia VLDL în HDL, cu creşterea în special a HDL_2-C, precum şi reducerii activităţii lipazei hepatice, scăzând în acest fel degradarea hepatică a HDL_2-C. Există şi subiecţi susceptibili genetic, care nu-şi îmbunătăţesc profilul lipidic după efectuarea exerciţiilor fizice (3).

Ameliorarea metabolismul glucidic

Practicarea exerciţiilor fizice de către hipertensivi determină, pe lângă scăderea TA, şi efecte benefice asupra glucozei plasmatice şi a homeostaziei insulinei. Se obţine astfel o creştere a sensibilităţii la insulină la nivelul ficatului, musculaturii scheletului şi ţesutului adipos şi scăderea glicemiei la pacienţii diabetici (12).

Exerciţiile fizice joacă un rol important în prevenirea DZ prin menţinerea normoglicemiei şi creşterea sensibilităţii la insulină.

Nivelele plasmatice ale insulinei scad ca răspuns la antrenamentul fizic (4). Efectul favorabil a fost mai evident la hipertensivii obezi care prezintă un risc mai crescut de DZ. Se pare că exerciţiul fizic este mai valoros în prevenirea DZ decât în tratarea lui.

Reducerea obezităţii

Cea mai importantă măsură generală la hipertensivi este scăderea greutăţii. S-a demonstrat că reducerea greutăţii cu 1 kg determină scăderea TA cu 1,6 mm Hg (8). Consumul energetic al organismului este alcătuit în principal de energia consumată de organism pentru menţinerea funcţiilor sale vitale (aproximativ de 1000 Kcal/zi) şi de energia cheltuită în timpul exerciţiilor fizice.

Paffenbarger (13) a arătat că riscul de HTA a fost cu 48% mai mic la persoanele care şi-au redus greutatea cu peste 3% ca urmare a exerciţiilor fizice, comparativ cu sedentarii. Un efect benefic al activităţii fizice este şi obţinerea modificării compoziţiei corporale, prin scăderea grăsimii datorită reducerii volumului adipocitelor şi creşterea masei musculare.

Utilizarea combinată a restricţiei calorice şi a exerciţiilor fizice pe termen lung este cea mai eficientă metodă de reducere a greutăţii.

CONCLUZII

1. Exerciţiul fizic reprezintă o componentă cheie în profilaxia şi tratamentul HTA uşoare şi moderate.
2. Prin antrenament fizic se poate scădea TA cu 7-10 mm Hg. Unele studii au arătat reduceri chiar mai mari.
3. Exerciţiul fizic are efect favorabil asupra altor factori de risc cum ar fi : dislipidemia, obezitatea şi diabetul zaharat, fiind benefic şi în prevenirea unor boli cardiovasculare : accidentele vasculare cerebrale, angina pectorală şi infarctul miocardic acut, arteriopatiile periferice.
4. Proba de efort nu reprezintă o metodă de screening pentru depistarea viitorilor hipertensivi, dar este utilizată la aceştia pentru cunoaşterea reactivităţii lor cardiovasculare si a pragului de efort permis.
5. Programul de antrenament va cuprinde 3-5 şedinţe/săptămână cu durata de 20-60 minute/zi la o intensitate a efortului de 50 - 70% din VO_2 max. sau 60-75% din Fc max. atinsă în timpul probei de efort.
6. Antrenamentul fizic trebuie să fie susţinut, orice întrerupere a exerciţiilor fizice pe o perioadă mai lungă de timp ducând la revenirea valorii TA la nivelul anterior.

BIBLIOGRAFIE

1. American College of Sports and Medicine, Physical Activity, Physical Fitness and Hypertension, Position Statement, *Med Sci Sports Exerc*, 1994, 25.
2. Blair S., Kohl H., Barlow C., et al., Physical Fitness and All-cause Mortality, *JAMA*, 1995, 273, 1093-1098.
3. Bouchard C., Despres J.P., Physical Activity and Health : Atherosclerotic, Metabolic and Hypertensive Diseases, *Res Quat Ex Sports*, 1995, 66 (4), 268-275
4. Dylevicz P., Bienkowska S., et al., Beneficial Effect of Short-Term Endurance Training on Glucose Metabolism During Rehabilitation After Coronary By-pass Surgery, *Chest*, 2000, 117, 45-51.
5. Fletcher G. F., Balady G. I., Chaitman R. et al, Exercise Standards for Testing and Training. A Statement for Health care Professionals from American Heart Association, *Circulation*, 2001, 104 (14), 1694.
6. Higashi Y., Sasaki S., Kurisu S. et al, Regular Aerobic Exercise Augments Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Normotensive as well as Hypertensive Subjects, *Circulation*, 1999, 14, 1194-1202.
7. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report, *Arch Int Med*, 1997, 157, 2413-2446.
8. Kaplan M.N., Treatment of Hypertension : non-Drug Therapy, in : *Clinical Hypertension*, Ed. Williams&Wilkins, Baltimore, London, 1998, 159-179.
9. Kelley J., McClelan P., Antihypertensive Effects of Aerobic Exercise. A Brief Meta-analytic Reviewof Randomized Controlled Trials, *Am J Hypertens*, 1994, 7, 115-119.
10. Manson J.E., Stampfer M.S., Willett W.C., Colditz G.A. et al., Physical Activity and Incidence of Coronary Heart Disease and Stroke in Women, *Circulation*, 1995, 9, 927.
11. Marceau M., Kouame N., Lacourciere Y., Cleroux J., Effects of Different Training Intensities on 24-hour Blood-pressure in Hypertensive Subjects, *Circulation*, 1993, 88, 2803-2811.
12. Mayer-Davis E.J., D'Agostino R.Jr., Karter A.J. et al., Intensity and Amount of Physical Activity in Relation to Insulin Sensitivity, The Insulin Resistance Atherosclerosis Study, *JAMA*, 1998, 279 (9), 669-674.

13. Paffenberger R.S., Wing A.L. et al., Physical Activity and Incidence of Hypertension in College Alumni, *Am J Epidemiol*, 1983, 117, 245-257.
14. Pate R.R., Pratt M., Blair S.M. et al., Physical Activity and Public Health : A Recomandation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine, *JAMA*, 1995, 273 (5), 402-407.
15. Shepard R.J., Balady G.J., Exercise as Cardiovascular Therapy, *Circulation*, 1999, 99, 963-972.
16. Stimpel M., Non-Drug Treatment of Arterial Hypertension, in : *Arterial Hypertension*, Walter de Gruyter eds., Berlin, 1996, 179-189.

NOUTĂŢI

ÎN CANCERUL COLO-RECTAL MODULATORII METABOLISMULUI CERAMIDEI CRESC SENZITIVITATEA CELULELOR CANCEROASE LA CHIMIOTERAPIE

În ciuda eforturilor susţinute, cancerul colo-rectal rămâne o problemă de sănătate publică. În cazul apariţiei metastazelor doar 20% din tumori sunt rezecabile. Irinotecanul (CPT-11, Camptosar) este considerat agentul terapeutic de primă linie în cazul metastazelor, dar rata de răspuns este sub 40% şi majoritatea pacienţilor devin rezistenţi pe parcursul terapiei. Studii recente sugerează că disfuncţiile metabolismului ceramidei, mesager lipidic secund, ar contribui la apariţia rezistenţei. Rezultatele studiului de faţă sugerează că blocarea metabolismului ceramidei sau al transmiterii semnalului la nivel celular poate fi o măsură eficace pentru a creşte senzitivitatea la chimioterapie în cazul cancerului colo-rectal (Litvak D., Bilchik A., Cabot M., Modulators of ceramide metabolism sensitize colorectal cancer cells to chemotherapy : a novel treatment strategy, *Am Dig Dis Week*, 2002, 19-22 May).

Cătălina Mihai

FACTORUL ACTIVATOR RECOMBINANT VII (rFVIIa) ÎN TRATAMENTUL HEMORAGIILOR DIGESTIVE SUPERIOARE PRIN HIPERTENSIUNE PORTALĂ

Sângerarea prin efracţia varicelor esofagiene şi/sau gastrice este una din cauzele majore de mortalitate la pacienţii cu ciroză hepatică. Deşi există o multitudine de metode farmacologice şi endoscopice în tratamentul şi profilaxia hemoragiei prin efracţie variceală, rata de resângerare şi mortalitatea episodului acut se menţin ridicate. Pornind de la anomaliile de coagulare existente la pacienţii cu ciroză hepatică şi de la utilizarea cu succes încă din 1988 a rFVIIa în tratamentul sângerărilor acute din hemofilie, studiul de faţă îşi propune să evalueze efectul administrării de rFVIIa în tratamentul hemoragiilor digestive severe la pacienţii cu hipertensiune portală. Au fost incluşi în studiu 4 pacienţi cu ciroză hepatică şi sângerare prin efracţie variceală, la care metodele farmacologice, endoscopice şi/sau tamponada cu balon au eşuat în oprirea hemoragiei. Acestora li s-a administrat 4,8 mg de rFVIIa (Novoseven) în bolus timp de 3 minute. Hemostaza a fost obţinută în toate 4 cazurile. În 2 cazuri s-a produs resângerare la 2 şi respectiv 6 zile de la administrare. Un pacient cu clasa Child C a decedat prin insuficienţă organică multiplă, iar ceilalţi 3 au supravieţuit la 10 luni de urmărire, unul beneficiind de transplant hepatic. Aceste rezultate încurajatoare motivează pentru efectuarea a noi studii care să evidenţieze eficacitatea, siguranţa, doza optimă, raportul cost-eficienţă al administrării de rFVIIa în hemoragiile digestive severe prin hipertensiune portală (Romero R., Pellicer F., Jimenez M. et al., Recombinant activated factor VII in the treatment of four cases of severe hemorrhage from portal hypertension, *Am Dig Dis Week*, 2002, 19-22 May).

Cătălina Mihai

PROBIOTICELE ŞI PATOLOGIA GASTROINTESTINALĂ

Cristina Cijevschi[1], Anca Rezmireş[2], Cătălina Mihai[1], Eftimie Miuţescu[2]
1 Spitalul Universitar „Sf. Spiridon" Iaşi,
Clinica a II a Medicală Gastroenterologie
2 Spitalul Judeţean Arad

PRO-BIOTICS IN THE GASTROINTESTINAL PATHOLOGY (Abstract): There are a variety of conditions in which the use of pro-biotics has proven effective: diarrhoea with its various causes, inflammatory bowel diseases, irritable bowel disease, colon cancer chemo-prevention and hepato-portal encefalopathy. The pro-biotics have shown to be a promising therapeutical alternative for the future due to their lack of side effects and convenient mode of administration. Further, the potential of other pro-biotics is awaiting validation by clinical trials. **Keywords:** PRO-BIOTICS, INFLAMMATORY BOWEL DISEASES.

Ca urmare a utilizării excesive şi necontrolate a antibioticelor, accesibile astăzi tuturor pacienţilor în farmacii, rezistenţa microbiană la antibiotice a devenit o realitate cu care ne confruntăm tot mai des în practica de zi cu zi. Acest lucru, împreună cu efectele adverse deloc neglijabile ale antibioticelor a impus nevoia de a descoperi noi remedii în lupta împotriva patogenilor. Pornind de la aceste deziderate, Organizaţia Mondială a Sănătăţii recomandă promovarea unor politici noi terapeutice de interferenţă microbiană şi anume utilizarea agenţilor non-patogeni pentru a-i elimina pe cei patogeni. Astfel, a apărut conceptul de probiotic în cadrul patologiei inflamatorii intestinale.

Încă de la începutul secolului la XX-lea, câştigătorul Premiului Nobel, Eelie Metcknikoff a observat pentru prima dată acţiunea lactobacililor de inhibiţie a dezvoltării unor specii bacteriene patogene în intestin. Termenul de probiotic (= pentru viaţă) a fost utilizat pentru prima oară în 1974 de către Parker pentru descrierea „organismelor şi substanţelor care contribuie la echilibrul intestinal" (6). Ulterior Fuller a definit probioticele ca „supliment alimentar viu care afectează în mod benefic organismul gazdă prin îmbunătăţirea balanţei sale microbiene (5). Cea mai recentă definiţie aparţine lui Schaafsma care consideră probioticele ca „organisme vii care, după ingerare într-un anumit număr exercită efecte benefice asupra sănătăţii, în afară de nutriţia de bază inerentă" (3, 4, 6). Această revizuire a definiţiei subliniază faptul că aceste microorganisme trebuie să fie în număr suficient de mare pentru a-şi exercita efectele benefice, care pe lângă îmbunătăţirea echilibrului microbian includ şi alte efecte cum ar fi imunomodularea.

În prezent probioticele sunt utilizate în industria alimentară, şi anume la stimularea procesului de fermentaţie a laptelui şi, mai nou, ca preparate farmaceutice. Aceste microorganisme contribuie la metabolizarea carbohidraţilor prin fermentaţie, cu producerea de acid lactic ca produs final major (linii homofermentative) sau ca un component important într-un amestec de produşi finali (linii heterofermentative). În tabelul I sunt prezentate principalele probiotice care sunt ingerate de om împreună cu produsele alimentare fermentate sau preparatele farmaceutice.

TABELUL I
Principalele microorganisme probiotice

Saccharomyces boulardii	Streptococcus salivarius spp. thermophilus
Lactobacillus acidophilus	Bifidobacterium bifidium
Lactobacillus plantarum	Bifidobacterium infants
Lactobacillus GG	Enterococcus faecium
Lactobacillus casei spp. rhamnosus	Lactococcus lactis spp. lactis
Lactobacillus brevis	Lactococcus spp. cremoris
Lactobacillus delbrueckii spp. bulgaricus	

Balanţa ecologică a florei intestinale poate fi modificată favorabil prin ingestia de: probiotice, prebiotice (componenţi alimentari care stimulează creşterea bacteriilor probiotice) sau sinbiotice (probiotice + prebiotice)(7).

Intestinul reprezintă un ecosistem complex care conţine peste 400 de specii de bacterii, numărul total al microorganismelor de la acest nivel depăşindu-l pe cel al celulelor întregului organism. Epiteliul intestinal, microflora şi sistemul imun al mucoasei se află într-un echilibru delicat, responsabil de integritatea tractului gastrointestinal. La nivelul intestinului există o relaţie de simbioză între eucariote şi procariote, cu generarea unei stări de „toleranţă imună".

Microflora intestinală îndeplineşte funcţii importante:

- nutritive: acizii graşi cu lanţ scurt rezultaţi din fermentarea carbohidraţilor reprezintă substratul energetic al colonocitelor;
- metabolice: fermentarea alimentelor nedigerabile, metabolizarea acizilor biliari,
- protective: preluarea şi detoxifierea substanţelor toxice, inhibarea proliferării Clostridiei, E. coli şi Shigellei (care devin patogene când depăşesc o anumită concentraţie),
- imunologice; nu sunt pe deplin înţelese mecanismele prin care microflora bacteriană interacţionează cu sistemul imun intestinal. Se consideră că prezenţa microflorei este importantă pentru maturarea sistemului imun, dezvoltarea normală a morfologiei intestinului şi menţinerea unui răspuns inflamator cronic şi echilibrat denumit „inflamaţie fiziologică" (6).

Împotriva patogenilor, intestinul se apără prin diferite mecanisme de protecţie: bariera epitelială, factori mecanici ca descuamarea epitelială şi peristaltismul intestinal, stratul de mucus şi imunoglobulina A care împiedică ataşarea bacteriilor.

Efectele benefice ale probioticelor sunt explicate printr-o multitudine de mecanisme de acţiune:

- prevenirea exacerbării florei potenţial patogene şi înlocuirea competitivă a patogenilor intestinali (competiţia pentru aderarea la receptor şi pentru nutrienţi) (1,4,5);
- producerea de metaboliţi antimicrobieni: acid lactic, substanţe bactericide, peptide antimicrobiene, peroxid de hidrogen (3,4,6);
- producerea de micronutrienţi la nivelul mucoasei intestinale (4);
- reconstituirea florei intestinale după utilizarea de antibiotice (4);
- scăderea concentraţiei amoniacului fecal, toxic pentru mucoasă (4,5);
- modularea răspunsului imun intestinal la agresiunea bacteriană: stimularea activităţii fagocitare, a activităţii celulelor natural killer, proliferarea limfocitară, producerea de imunoglobuline A, stimularea receptorilor membranari celulari cu rol în activarea semnalelor care conduc la

sinteza de citokine, inclusiv interferon (3, 5,6);

- prevenirea cancerului de colon prin reducerea activității a trei enzime bacteriene care catalizează transformarea procarcinogenilor alimentari în carcinogeni, și anume: beta-glicuronidaza, oxidoreductaza și nitroreductaza (4, 5);
- creșterea conținutului intestinal în vitamine, minerale și proteine cu îmbunătățirea absorbției intestinale a alimentelor (5).

Probioticele trebuie să îndeplinească anumite condiții pentru a putea fi sigure pentru consumul uman:

- să fie de origine umană deoarece unele efecte benefice sunt specifice speciei; majoritatea probioticelor sunt obținute din fecale sau mucoasă intestinală recoltate de la indivizi sănătoși;
- să fie rezistente la secrețiile digestive gastrice și biliare;
- să supraviețuiască în lumenul intestinal utilizând pentru metabolismul lor substanțe de la acest nivel;
- să adere la epiteliul intestinal pentru prelungirea supraviețuirii lor (condiție controversată până în prezent);
- să fie antagoniste bacteriilor patogene;
- să fie testate pentru uzul uman;
- să rămână vii după depozitare și să-și mențină proprietățile benefice după procesare și cultivare.

S-au efectuat numeroase studii privind implicarea probioticelor în terapia bolilor inflamatorii intestinale, cu rezultate încurajatoare în special în menținerea remisiunii.

S-a constatat că administarea per os de Lactobacillus GG la copii prezentând infecție cu rotavirus a scăzut durata diareei comparativ cu lotul martor (3,4). Utilizarea a diferite tipuri de Lactobacillus a avut rezultate favorabile în tratamentul și profilaxia diareei cu Clostridium difficile, diareei călătorului și a diareei de diferite etiologii la copil (3,4,5).

Pacienților cu sindromul intestinului iritabil li s-a administrat Lactobacillus plantarum (DSM9843, respectiv299V) timp de 4 săptămâni, în cadrul a două studii randomizate controlate. În urma primului studiu s-a constatat scăderea semnificativă a simptomatologiei dureroase abdominale și a flatulenței la toți pacienții tratați și prezența L. plantarium în fecale la 84% și în biopsia rectală la 34% din acești pacienți, fără alte modificări ale florei intestinale. Rezultatele celui de al doilea studiu au fost similare, cu dispariția durerii abdominale după 2 săptămâni de tratament la toți pacienții tratați (20/20) comparativ cu lotul control (11/20) și îmbunătățirea frecvenței și consistenței scaunelor la toți pacienții care au primit probiotic (3).

Pacienții cu diaree în relație cu consumul de antibiotice au răspuns favorabil la tratamentul cu probiotice (4), pe când la cei cu colită pseudomembranoasă la care s-a administrat Lactobacillus acidophillus sub formă de pudră liofilizată rezultatele au fost neconcludente (5).

Unii autori (Fabia, Favier) au raportat o scădere semnificativă a concentrației de Lactobacillus în mucoasa pacienților cu colită ulcerativă și scăderea concentrației fecale a Bifidobacterius la pacienții cu boală Crohn. Malin a demonstrat că administrarea de Lactobacillus GG la pacienți cu boală Crohn a fost urmată de un răspuns imun intestinal. Două trialuri controlate de linii nepatogene de E. coli în colita ulcerativă au arătat o eficacitate similară cu cea a mesalazinei (4). Pacienții cu „pouchite" post colectomie tratați cu probiotice au avut mai puține exacerbări inflamatorii (2). În boala Crohn activă un studiu preliminar a demonstrat că lactobacillus scade necesarul de corticosteroizi la majoritatea pacienților (4). Sunt pe punctul de a debuta și alte trialuri în Europa cu scopul de a studia efectul unor linii bine caracterizate de lactobacili și bifidobacterii în menținerea remisiunii în boala Crohn și colita ulcerativă (4,5).

Recent s-a obținut un nou preparat probiotic, denumit VSL-3, conținând bacterii liofilizate viabile în concentrație foarte mare (500 miliarde/g) din 4 linii de lactobacili (casei, plantarium, acidophillus și delbruekii subsp. bulgaricus), 3 linii de bifidobacterii (longum, breve și infantis) și o linie de Streptococcus termophilus. Acest produs a fost utilizat în două studii la pacienți cu colită ulcerativă, respectiv cu „pouchitis", alergici sau intoleranți la salazopirină și acid 5-aminosalicilic. Rezultatele au sugerat eficacitatea probioticelor în menținerea remisiunii la majoritatea pacienților cu colite ulcerative și cu „pouchitis"(8).

Administrarea de Lactobacillus acidophilus la pacienții cu encefalopatie hepatică a scăzut activitatea ureazelor bacteriene intestinale și consecutiv nivelul seric al amoniacului (7).

În unele studii experimentale , bacteriile probiotice (lactococcus lactis) au fost inoculate cu gena citokinelor antiinflamatorii umane, producătoare de IL 10.Aceste bacterii transformate genetic secretă IL 10 în cantități mici, dar în contact direct cu mucoasa intestinală eliberează această citokină în cantități antiinflamatorii.Utilizarea probioticelor în asociere cu IL 10 deschide noi perspective în prevenția și tratamentul bolilor inflamatorii intestinale(1).

Alte studii au fost realizate la pacienții cu risc de cancer colonic la care administrarea de probiotice (Lactobacillus acidophillus uman rezistent la acțiunea sucului biliar) a avut un efect anticarcinogenic (4).

Lipsa reacțiilor adverse, simplitatea și siguranța în administrare ar putea propulsa preparatele probiotice în prima linie de tratament a bolilor inflamatorii intestinale. Utilizarea lor clinică este încă limitată, fiind necesare în continuare studii largi, randomizate, care să includă subiecți cu criterii bine definite, validarea modelelor animale în studii umane ca și îmbunătățirea cunoștințelor despre fiziologia intestinului și relațiile lui cu ecosistemul luminal.

Posibilitățile de studiu al probioticelor sunt practic nelimitate deoarece o multitudine de specii mai sunt de testat și multe altele vor mai fi probabil descoperite.

BIBLIOGRAFIE

1. Dunne C, Shanahan F.Role of probiotics in the treatment of intestinal infections and inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18:40-45.
2. Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A. et al.Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis.A double-_blind, placebo-controlled trial.*Gastroenterology* 2000; 119:305-309.
3. Grant Thompson W., Probiotics for irritable bowel syndrome: a light in the darkness?, *European Journal of Gastroenterology &Hepatology*, 2001, Vol 13, No 10, 1135-1136.
4. O'Sullivan G.C., Probiotics, *British Journal of Surgery*, 2001, 88, 161-162.
5. Panichi G., Probiotics in Human Health. Colonization of the Gastrointestinal Tract, Nutritive and Therapeutic aspects ; in *Approach to the Patient with Chronic Gastrointestinal Disorders*, E. Corazziari ed, Ed. Messaggi, Milano, Italy, 1999, 473-481.
6. Stefănescu G., Probioticele - o alternativă a tratamentului convențional al bolilor inflamatorii intestinale ?, *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.*, Iași-2001- vol.105, nr.4, 802.
7. Titelbaum JE & Walker WA.Pre- and probiotics in health and disease.*Ann Rev Nutr* 2002; 22:107-3B.
8. Zucconi E.C., Gionchetti P., Venturi A., Rizzello F., Johnasson R., Helwig U., Campieri M., Probiotics in Inflammatory Bowel Disease in *Approach to the Patient with Chronic Gastrointestinal Disorders*, eds. E. Corazziari, Ed. Messaggi, Milano, Italy, 1999, 483-491.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

STEATOZA HEPATICĂ MICROVEZICULARĂ

D.L. Ionescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie

MICROVESICULAR STEATOSIS (Abstract) : **Background :** "Bright" liver at ultrasonography predicts fatty liver. **Aim :** To assess prevalence and predictors of a bright liver. **Methods :** Prevalence arm - Prospective collection of records of unselected patients undergoing liver ultrasound. Protocol arm - A sample of patients with bright liver underwent routine laboratory investigations, liver tests, HBsAg and anti-HCV. **Results :** No difference was found in mean values of fasting plasma glucose, LDL cholesterol, total bilirubin, GOT, GPT, AP, GGT, and serum bile acids or in the prevalence of serum HBsAg and anti-HCV in bright liver vs control groups. Univariate analysis showed body mass index, age, total cholesterol triglycerides, albumin, HDL cholesterol to be significantly. **Conclusions :** Roughly 20% of patients undergoing US for routine clinical practice will have a bright liver and levels are the independent predictors of a bright liver. **Key words :** LIVER, MICROVESICULAR STEATOSIS, DRUG-INDUCED LIVER DISEASE.

Steatoza microveziculară are cel mai adesea o simptomatologie brutală, debutând violent, cu dureri abdominale şi vărsături ; evoluţia ei este mult mai severă decât a steatozei macroveziculare, iar prognosticul s-a îmbunătăţit în ultimii 20 de ani prin diagnosticul precoce şi datorită progreselor terapeutice (4).

FIZIOPATOLOGIE

Nu există o schemă fiziopatologică unică. Analiza lipidelor acumulate în ficat oferă rezultate variate : acizii graşi în steatoza gravidică, trigliceridele în sindromul Reye (3,4). Actualmente se iau în consideraţie anomaliile congenitale şi coexistenţa unui factor declanşator de boală. Există un deficit latent de enzime mitocondriale din ciclul ureei (ornitin-carbamil-transferaza, carbamil--fosfat-sintetaza).

Mecanismul precis de atingere celulară este puţin cunoscut. Inhibiţia directă a sintezei lipoproteinelor are drept consecinţă acumularea hepatocelulară de trigliceride ; în steatoza microveziculară alcoolică există o discordanţă între creşterea marcată a aminotransferazelor şi absenţa necrozei hepatocitare, fapt ce presupune o disfuncţionalitate mitocondrială (5,11,17).

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Pe lama histopatologică se remarcă o creştere a taliei hepatocitului, cu citoplasma clară, microvezicule fine ce se observă la coloraţia uzuală, cu respectarea nucleului, care rămâne în poziţie centrală. În formele minore sau atipice, prezenţa grăsimilor nu poate fi afirmată decât pe un fragment hepatic congelat sau plasat într-un fixator ce nu dizolvă grăsimile (formolul). În formele majore acumularea de grăsimi atinge şi alte organe, cum ar fi : rinichiul, pancreasul, măduva osoasă.

Tabelul I arată topografia şi leziunile asociate cu steatoza microveziculară.

TABEL I
Cauzele, localizare şi leziunile asociate steatozei microveziculare

Cauze	Localizarea steatozei	Leziuni asociate
Steatoza acută gravidică	centrolobulară	colestază necroză şi inflamaţie discretă
Sindromul Reye	difuză (periportală la debut)	inflamţie portală discretă necroză periportală rară
Medicamente :		
- Tetraciclină	centrolobulară sau difuză	- aspect de pseudosteatoză acută gravidică
- Valproat de sodiu	centrolobulară sau mediolobulară	necroză centrolobulară inflamţie
- Amineptin	micro- şi macroveziculară, difuză	- leziuni pseudoalcoolice
- Pirprofen	centrolobulară	necroză
- Vitamina A		fibroză perisinusoidală hiperplazie celulară
Boala de Jamaica	difuză	inflamaţie discretă
Alcool	centrolobulară, pură sau mixtă	hepatită alcoolică fibroză centrolobulară si/sau periportală
Hepatita delta	difuză	necroză cu eozinofile inflamaţie marcată
Alte (hepatita C, SIDA, febra galbenă)		

FORME CLINICE

1. Steatoza acută gravidică

Se întâlneşte la femeia gravidă în al III-lea trimestru de sarcină şi se manifestă prin dureri abdominale, greţuri, vărsături, prurit şi sindrom poliuro- polidipsic ; se întâlneşte o creştere a aminotransferazelor de până la 10 ori faţă de valoarea limită superioară a normalului, hiperleucocitoză moderată, hiperbilirubinemie predominant conjugată şi o scădere a TP ; se mai pot întâlni : hiperuricemie şi o creştere moderată a creatininemiei ; la ecografia hepatică se poate constata hiperecogenitate.

Tratamentul de elecţie este întreruperea cursului sarcinii (cezariană) ; rapiditatea diagnosticului face ca boala să fie curabilă, cu mortalitate maternă nulă şi prognostic fetal bun.

Această boală rară (1 la 10-15000 gravide) este de regulă recidivantă, apărând şi la sarcinile ulterioare (1,7,19).

La examenul histopatologic - leziunile apar pe topografia centrolobulară şi se asociază cu vacuole de acizi graşi liberi, inflamaţie şi necroză hepatocitară minime, colestază intrahepatică.

2. Sindromul Reye

Se manifestă la tineri prin vărsături repetate, dureri abdominale şi uneori encefalopatii. Tulburările neurologice sunt clasate în 5 stadii de gravitate :

- somnolenţă ;
- dezorientare şi agitaţie ;
- delir şi comă intermitentă ;
- comă şi atitudine de decerebrare ;
- comă flască cu dispariţia reflexelor pupilare.

Convulsiile şi hiperventilaţia pot completa tabloul clinic.

Hepatomegalia este singurul semn nonneurologic în fazele de debut; icterul lipseşte.

Creşterea activităţii serice a aminotransferazelor este constantă şi se asociază hiperamoniemiei; se mai întâlneşte: hipoglicemie, scăderea factorilor de coagulare, creşterea acidului lactic, acizilor graşi cu lanţuri scurte de C, hiperazotemie; bilirubina şi fosfataza alcalină sunt normale; LCR este normal.

Examenul histopatologic al unui fragment hepatic arată o steatoză microveziculară periportală, sau a întregului lobul, infiltraţii inflamatorii portale şi lobulare şi o necroză hepatocitară moderată.

Rare cazuri de sindrom Reye s-au descris şi la adult, severitatea bolii fiind ridicată.

3. Steatoze de origine medicamentoase

Un număr important de medicamente pot induce steatoze microveziculare:

Tetraciclina - în doză de > 2 g/zi i.v. - steatoză perilobulară, iar o doză < 2 g/zi - poate dezvolta o steatoză hepatică moderată rapid reversibilă (18).

Valproatul de sodiu - după 10-14 săptămâni de la administrare, determină o creştere importantă a aminotransferazelor serice. La aproximativ 1/10000 cazuri se pot produce atingeri hepatice severe, mai frecvente la copil decât la adult. Primele semne clinice sunt: astenie, apatie, somnolenţă, anorexie, greţuri, vărsături; icterul se asociază la 1/3 din cazuri cu ascită şi edeme la membrele inferioare (13,14).

Amineptinul (antidepresiv triciclic) - creştere a aminotransferazelor asociată cu icter; anomalie regresivă după oprirea tratamentului (10,14).

Amiodarona - creşterea activităţii aminotransferazelor; histopatologic se observă o asociere de steatoză micro- şi macroveziculară, cu leziuni inflamatorii moderate, iar la microscopia electronică se decelează depozite hepatocitare de fosfolipide (14).

Maleatul de perhexilin - determină leziuni pseudoalcoolice (12).

Pirprofenul - determină necroză centrolobulară masivă, foarte gravă (2).

Salicilaţii - determină steatoză microcelulară masivă, cu evoluţie fatală, comparabilă cazurilor cu sindrom Reye (20).

Intoxicaţii după administrarea prelungită de vitamina A - determină hepatomegalie şi evoluţie spre ciroză cu hipertensiune portală, asociate unei steatoze microveziculare (6,16).

4. Hepatite toxice

Ingestia de *hipoglicina A*, toxină conţinută în fructele verzi ale unor arbori din Jamaica (răspunzătoare de "boala de Jamaica"), determină vărsături brutale; ele apar la 2-3 ore de la ingestie, se însoţesc de convulsii, comă şi deces; examenul histopatologic arată o depleţie de glicogen hepatic şi încărcarea organelor cu picături lipidice, în timp ce leziunile de necroză şi inflamaţie hepatică sunt minime; rata mortalităţii este ridicată (80%), tratamentul constând în perfuzie intravenoasă cu glucoză în doze foarte mari.

Hidrocarburile (tetraclorura de carbon) - provoacă steatoză microveziculară; leziunile sunt asociate în cazuri grave (cel mai adesea mortale), cu necroză în formarea intrahepatică de peroxizi, care pot fi trataţi (în urgenţă) cu antioxidante.

Solvenţii derivaţi din benzen (dimetilformamida) - sunt responsabili de steatoză micro- şi macroveziculară, prin producerea de leziuni în reticulul endoplasmic neted, asociate cu anomalii mitocondriale, fără fibroză, ciroză şi fără a avea evoluţie nefavorabilă.

Mai pot induce leziuni de steatoză microveziculară: fosforul, camforul şi "amanita phaloides".

5. Steatoza spongiocitară alcoolică

Este mai rară decât steatoza macroveziculară, forma masivă având o prevalenţă cuprinsă între 0,8-14%, în funcţie de consumul de alcool/zi.

Este net diferită de steatoza macroveziculară, prin frecvenţa semnelor clinice; obişnuit - sunt prezente hepatomegalia şi icterul, la 50% din cazuri fiind prezente: anorexia, greţurile şi vărsăturile; rareori se poate asocia: encefalopatia, ascita sau ruperea varicelor esofagiene (< 10%).

Se remarcă o creştere de aproximativ 10 ori a valorilor serice ale aminotransferazelor; se mai notează: hipoglicemie, hiperleucocitoză (> 10000/mm^3) la 1 din 4 bolnavi, creşterea constantă a colesterolului şi trigliceridelor.

Arhitectura lobulară este păstrată, steatoza predominând în regiunea centrolobulară; corpii Mallory şi necrosa hepatocitară se constată în centrul lobulilor, existând şi un moderat infiltrat cu polinucleare.

Intensitatea steatozei este variabilă, atingând uneori 100% din hepatocite.

La microscopia electronică se observă modificări variabile de la un caz la altul; mitocondriile sunt diminuate numeric (prezintă semne de degenerescenţă), numărul de microsomi este scăzut, aparatul Golgi este atrofiat sau absent, spaţiul Disse conţine fibrile de colagen.

La 1 din 5 bolnavi, steatoza este mixtă.

"Steatoza mortală" de origine alcoolică este cunoscută de aproximativ 20 ani, necropsiile efectuate la alcoolici arătând o steatoză masivă şi leziuni de hepatită alcoolică.

6. Hepatitele virale

O formă particulară de hepatită virală - hepatita delta - afectează în mod particular tinerii şi adulţii tineri.

Se manifestă prin febră, hematemeză şi insuficienţă hepatocelulară; are o mortalitate ridicată în Africa Centrală şi America de Sud; histologic - asocierea steatozei microveziculare cu necroza extensivă, leziuni inflamatorii întinse (cu eozinofile ce cuprind spaţiul port); în interiorul lobulului se găsesc macrofage.

Steatozele mixte au fost observate în infecţia cu virus hepatic C; la microscopul electronic se constată particule nucleare detectabile, iar la microscopia optică - necroză cu eozinofile.

De asemenea, steatoza microveziculară a fost descrisă în cursul infecţiilor tropicale (febra galbenă), când se asociază şi necroză hepatocitară mai mult sau mai puţin întinsă.

CONCLUZII

Steatoza hepatică corespunde unei acumulări intrahepatice de lipide şi în mod special de trigliceride; a fost observată la un mare număr de boli acute sau cronice de ficat; dacă ecografia sau rezonanţa magnetică pot fi utile diagnosticului, PBH singură este cea care pune diagnosticul de certitudine, permiţând şi analiza leziunilor histopatologice asociate. Distincţia histopatologică între steatoza macroveziculară (mult mai frecventă) şi cea microveziculară este dată în primul rând de criteriul etiologic.

Alcoolul este cauza principală a steatozei.

Manifestările clinice sunt variate şi depind de încărcarea lipidică, de tipul histopatologic (macro- sau microvezicular) şi de existenţa leziunilor asociate.

De regulă manifestările clinice sunt discrete, chiar absente în steatoza macroveziculară, ele având un caracter brutal şi violent în steatoza microveziculară.

Steatoza hepatică este o afecţiune nespecifică, tratamentul ei depinzând de cauza care a generat-o.

BIBLIOGRAFIE

1. Bourliere M., Bernuau J., Ducrotte S., Walch R., Rueff B., Benhamou J.P., Polyuro-polydipsie et stéatose hépatique aiguë gravidique. Discussion a propos d'un cas, *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1989, 18, 79-81.

2. Dutertre J.P., Bastides F., Jonville A.P., De Muret A., Sonneville A., Larrey D. at al., Microvesicular steatosis after ketoprofen administration, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1991, 3, 953-954.
3. Eisle J.W., Barker E.A., Smuckler E.A., Lipid content in the liver of fatty metamorphosis of pregnancy, *Am J Pathol*, 1975, 81, 545-560.
4. Fléjou J.F., Degott C., Capron J.P., Les stéatoses microvésiculaires, *Gastroenterol Clin Biol*, 1987, 11, 115-118.
5. Fréneaux E., Labbe G., Letteron P., Le Dinh T., Degott C., Geneve J. et al., Inhibition of the mitochondrial oxidation of fatty acids by tetracycline in mice and in man: possible role in microvesicular steatosis induced by this antibiotic, *Hepatol*, 1988, 8, 1056-1062.
6. Geubel A., De Galocsy C., Alves N., Rahier J., Dive C., Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 case, *Gastroenterol*, 1991, 100, 1701-1709.
7. Kaplan M.M., Acute fatty liver of pregnancy, *N Engl J Med*, 1985, 313, 367-370.
8. Koff R.S., Galdabini J.J., Case records of the Massachusetts general hospital: case 4-1981, *N Engl J Med*, 1981, 304, 216-224.
9. Le Dinh T., Fréneaux E., Labbe G., Letteron P., Degott C., Geneve J. et al., Amineptine, a tricyclic antidepressant, inhibits the mitochondrial oxidation of fatty acids and produces microvesicular steatosis of the liver in mice, *J Pharmacol Exp Ther*, 1988, 247, 745-750.
10. Martin D., Bonnet P.M., Martin C., Moene Y., Ducret F., Hépatite et amineptine, *Gastroenterol Clin Biol*, 1981, 5, 1071-1072.
11. Morgan M.Y., Sherlock S., Scheuer P.J., Acute cholestasis, hepatic failure and fatty liver in the alcoholic, *Scand J Gastroenterol*, 1978, 13, 299-303.
12. Pessayre D., Bichara M., Degott C., Potet F., Benhamou J.P., Feldmann G., Perhexiline maleate-induced cirrhosis, *Gastroenterol*, 1979, 76, 170-177.
13. Powell-Jackson P.R., Tredger J.M., Williams R., Hepatotoxicity to sodium valproate: a review, *Gut*, 1984, 25, 673-681.
14. Ramain J.P., Labayle D., Buffet C., Chaput J.C., Étienne J.P., Hépatite a l'amineptine: 2 cas, *Gastroenterol Clin Biol*, 1981, 5, 469-471.
15. Ramsay R.E., Safe readministration of valproate after an apisode of hepatotoxicity, *Ann Neurol*, 1983, 13, 688-690.
16. Rosenbaum J., Amédée-Manesme O., Dhumeaux D., Le foie et la vitamine A, *Gastroenterol Clin Biol*, 1985, 9, 255-262.
17. Rosmorduc O., Richardet J.P., Lageron A., Munz C., Callard P., Beaugrand M., La stéatose hépatique massive: une cause de déces brutal chez le malade alcoolique, *Gastroenterol Clin Biol*, 1992, 16, 801-804.
18. Sallebert S., Fléjou J.F., Degott C., Capron J.P., Stéatoses hépatiques non alcooliques, *Encycl Med Chir*, Foie-pancréas, 7040 B10, 1988, 3, 1-12.
19. Sherlock S., Acute fatty liver of pregnancy and the microvesicular fat disease, *Gut*, 1983, 24, 265-269.
20. Starko K.M., Mullick G., Hepatic and cerebral pathology findings in children with fatal salicylate intoxication: further evidence for a causal relation between salicylate and Reye's syndrome, *Lancet*, 1983, 1, 326-329.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

MECANISME DE INTERACŢIUNE CELULARĂ ŞI PARTICULARITĂŢI DE REACŢIE LA NIVELUL ZONEI FASCICULATA DIN GLANDA SUPRARENALĂ

Carmen Lăcrămioara Zamfir[1], L. Irimiea[2], Anca Indrei[3], L.L. Indrei[4],
Mioara Trandafirescu[1], Lavinia Carja[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Histologie
Facultatea de Medicină Stomatologică
3 Disciplina de Anatomie şi Embriologie
4 Disciplina de Igiena Alimentaţiei
Facultatea de Medicină şi Farmacie Constanţa
2 Clinica de Obstetrică-Ginecologie

THE CELL - CELL INTERACTIONS MECHANISMS AND SPECIFIC REACTIONS IN ZONA FASCICULATA CELLS FROM THE ADRENAL GLAND (Abstract): It seems that the particular intermediary disposal of zona fasciculata in the cortical ensemble of the adrenal gland is not insignificant, especially for the variability and for the glandular activities. Because of its specific cellular arrangement, displaying both positional and dimensional uniformity; it can be considered like a real islet of orderly cordonal symmetric tissue between two other cortical zones which present instead a very irregular cellular disposal. Distinct capsular fibrillar elements inserted around the cells and especially around small calibre vascular structures from zona fasciculata, are directly involved in the distribuition of the secretory products. The concentration of the lipidic components is allways more important at this cortical level than anywhere else in the whole adrenal gland, probably in connecting with the microsystem of channels from the entire surface of the zona fasciculata cells. **Key words**: ZONA FASCICULATA, ADRENAL GLAND, DIMENSIONAL UNIFORMITY, CAPSULAR FIBRILLAR ELEMENTS, CHANNELS

Se pare că distribuţia intermediară a zonei fasciculata în ansamblul corticosuprarenalian nu este lipsită de importanţă pentru funcţionalitatea şi într-o mare măsură pentru asigurarea viabilităţii glandei suprarenale.

Beneficiind de o dispunere coordonată pe principiul cordonal simetric şi radiar, în care cordoane celulare distincte se remarcă printr-o uniformitate atât direcţională cât şi dimensională, zona fasciculata este interpusă între două zone corticale în care se poate observa dispariţia rigurozităţii organizării spaţiale celulare (fig. 1). Din acest motiv, unii autori consideră zona fasciculata ca o mică insulă tisulară ale cărei elemente celulare ordonate (fig. 2) o diferenţiază net de ariile corticale supra- şi subjacente (1).

Caracteristicile morfologice ale celuleor din această zonă se păstrează, în general, pe toată suprafaţa sa. Se constată însă că la limita dintre zona situată imediat subcapsular, zona glomerulată şi, respectiv, zona fasciculată, apare o uşoară variaţie dimensională a celulelor (12), care îşi rotunjesc în mod considerabil conturul, devenind mai voluminoase; astfel se integrează şi se adaptează unui proces proliferativ, derulat foarte lent şi al cărui rezultat îl constituie apariţia de noi populaţii celulare viabile, cu o evoluţie ulterioară particulară. Odată formate, liniile

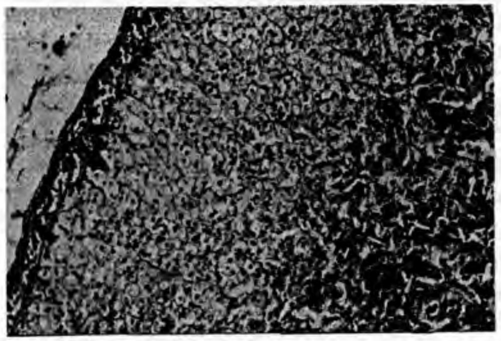


Fig. 1. Corticala suprarenalei evidenţiind distribuţii celulare zonale specifice. Coloraţie PASx10.

Fig. 2. Uniformitatea dimensională şi direcţională a celulelor zonei fasciculata. Coloraţie HEx40.

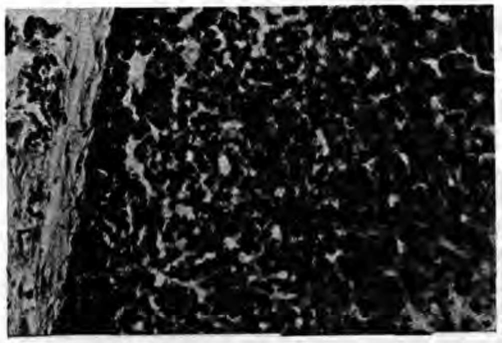


Fig. 3. Reţele fibrilare de colagen se insinuează până la nivelul zonei fasciculata. Coloraţie tricromică Szekelyx20.

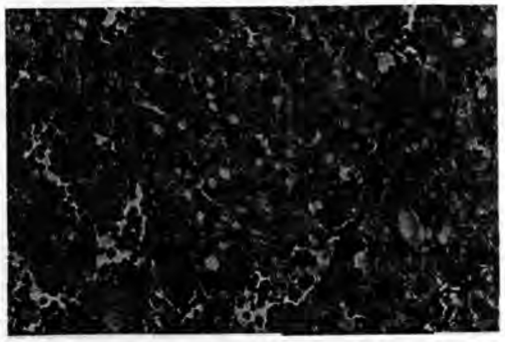


Fig. 4. Extensii fibrilare colagene la nivel pericapilar. Coloraţie tricromică Szekelyx20.

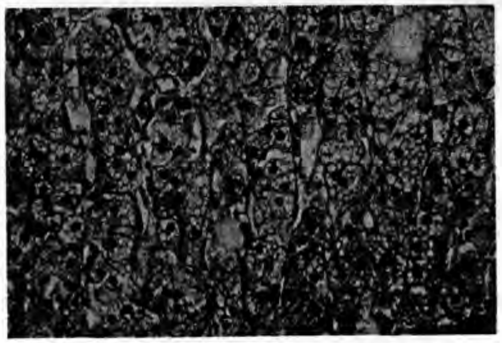


Fig. 5. Depozite lipidice intracitoplasmatice, abundente, în zona fasciculata. Coloraţie HEx10.

celulare nu rămân statice. Pentru a asigura regenerarea întregii zone corticale, celulele noi, tinere, sunt antrenate de un dublu front de mişcare, ce le va propulsa în două direcţii opuse (4), unele avansând spre periferia corticosprarenalei, iar altele avansând spre centrul glandei, către medulosuprarenală (7).

Deşi nu se află în contact direct cu capsula conjunctivă periferică ce solidarizează întreg ansamblul glandular (6), zona fasciculata beneficiază de organizarea tridimensională fibrilară, în care fibrele de colagen deţin ponderea în cadrul fibrelor intracapsulare (fig. 3).

Extensii prelungi dar subţiri ale fibrelor de colagen care se întrepătrund, realizând adevărate structuri de tip plexiform (5), se vor insinua printre celulele corticosuprarenalei şi ajung şi în zona fasciculata, reticulata, iar cele mai lungi pătrund chiar în medulară.

În zona fasciculata, fibrele colagene ajunse aici se grupează progresiv şi îndeplinesc rolul de a stabili conexiuni (2) complexe între structurile pericapilare ce se învecinează (fig. 4). Pe de altă parte, este recunoscut de acum faptul că gradul de încărcarea lipidică a celulelor zonei fasciculata este cu mult mai pronunţat decât al celorlalte două zone corticale (3), iar aspectul celulelor devine net vacuolar (fig. 5).

Acumularea lipidică masivă (10) este favorizată de prezenţa, în condiţii obişnuite greu decelabile, a unor coalescenţe relativ rigide şi cu contur uşor neregulat ale membranelor plasmatice celulare (9); ele vor determina, în final, apariţia unor structuri cu aspect canalicular, care, în condiţii normale, vor fi responsabile de captarea lipoproteinelor electrondense. Constituenţii lipidici astfel încorporaţi vor umple în întregime aceste canale.

Sinteza hormonilor steroizi în fasciculata suprarenaliană se dovedeşte a fi un proces în strânsă legătură cu concentraţiile lipoproteice intracanaliculare (8); cu cât aceste concentraţii vor fi mai mari, cu atât sinteza corticosteroizilor decurge mai uşor (11).

Toate aceste observaţii pledează pentru considerarea zonei fasciculata din glanda suprarenală drept un teritoriu extrem de complex şi care păstrează încă multe aspecte incomplet elucidate.

BIBLIOGRAFIE

1. Belloni A.S., Mazzochi G., Mantero F., Nussdorfer G.G., The human adrenal cortex: ultrastructure and base-line morphometric data, *J Submiscrosc Cytol*, 1987, 19 (4), 657-668.
2. Hinson J.P., Vinson G.P., Kapas S., Teja R., The role of endothelin in the control of adrenocortical functions: stimulation of endothelin release by ACTH and the effects of endothelin-1 and endothelin-3 on steroidogenesis in rat and human adrenocortical cells, *J Endocrinol*, 1991, 128 (2), 275-280.
3. Jaya Y., Sulochana S., Comparative study of the localization of lipids in fetal and human adrenal gland, *Acta Anat*, 1989, 136 (2), 112-114.
4. Kataoka Y., Ykehara Y., Hattori T., Cell proliferation and renewal of mouse adrenal cortex, *J Anat*, 1996, 18, 2, 375-381.
5. Kikuta A., Ohtani O., Murakami T., Three-dimensional organisation of the collagen fibrillar framework in the rat adrenal gland, *Arch Histol Cytol*, 1991, 54, 2, 133-144.
6. Kozlov E., Histopathology of the zona fasciculata of the adrenal cortex of albino rats, *Ark Anat Gistol Embriol*, 1990, 99, 12, 36-41.
7. Miyamoto A., Mitani F., Mukai K., Suematsu M., Ishimura Y., Daily regeneration of rat adrenocortical cell: circadian and zonal variations in cytogenesis, *J Anat*, 1997, 180, 300-312.
8. Provencher P., Lorrain A., Belanger A., Fiet J., Steroid biosynthesis by zona glomerulosa - zona fasciculata cells in primary culture of guinea pig adrenal, *J Steroid Biochem*, 1990, 36, 6, 589-596.
9. Reaven E., Spicher M., Azhar S., Microvillar channels: a unique plasma membrane compartment for concentrating lipoproteinson the surface of rat adrenal cortical cells, *J Lipid Res*, 1989, 30, 10, 1551-1560.
10. Staats D.A., Colby H.D., Regional differences in microsomal lipid peroxidation and antioxidant levels in the guinea pig adrenal cortex, *J Steroid Biochem*, 1987, 28, 6, 637-642.
11. Szabo D., Toth I.E., Szalay K.S., Viscosity of rat adrenocortical lipids in different functional states: morphological characteristics, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1996, 58, 3, 329-335.
12. Taki T.M., Nickerson P.A., Validation of cell volume determination for stereological studies of adrenocortical cells: comparison of values from semifine sections with those of dissociated zona fasciculata cells, *Am J Anat*, 1984, 17, 4, 415-425.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

ASPECTE ALE IATROGENIEI PRIN COMUNICARE ÎN REABILITAREA ORALĂ COMPLEXĂ

Cătălina Morăraşu, Mihaela Brânză, Corina Bortă, G. Morăraşu, Carelia Boza, Oana Rogojină
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Clinica de Gnatoprotetică
Disciplina de Reabilitare Orală Complexă şi Ergonomie

COMMUNICATION AND IATROGENY THROUGH COMMUNICATION (Abstract): Human intercommunication means transfer of information through many channels, with codes that have biological and socio-cultural determinism. The biological determinism is identifiable through the development of the phonetics and ergomotricity functions, through the possibility of perception of the sensorial organs. The channels of human intercommunication can be verbal, linguistic (the most specialised channel), and nonverbal, extralinguistic channels (mimics, written model, drawing, walking), that are effectively implicated in defining a direct dialogue between the dentist and the patient, completing and emphasising the communication. When the communication through the standard channels is disturbed, the dentist can't understand the patient's expectations, so the patient will not perceive the opportunity, the necessity and the efficiency of the complex oral rehabilitation. All these factors are contributing to the initiation of the iatrogeny through communication. Kay words: NONVERBAL COMMUNICATION, VERBAL COMMUNICATION, PHONETICS, DOCTOR-PATIENT RELATIONSHIP

În reabilitarea orală, mai mult decât în alte specialităţi medicale, comunicarea interumană îşi are rolul său bine precizat, cu importanţă definitorie în realizarea deciziei terapeutice. Această afirmaţie subliniază faptul că pacientul este implicat în mod activ în procesul de decizie, transferul informaţiei într-un sens sau în celălalt putându-se face în mod diferit în timpul procesului de comunicare. În principal comunicarea este conştientă şi intenţională având o finalitate bine precizată şi anume optimizarea actului terapeutic stomatologic. Nu putem nega şi existenţa unei anume valori neintenţionale ale procesului de comunicare din relaţia medic stomatolog-pacient dar şi în diversele nivele ale relaţiei medic-personal în cadrul comunicării interpersonale. Este extrem de important să putem aprecia şi chiar să anticipăm valoarea informaţiei transmise, comunicate şi mai ales efectul pe care transferul de informaţie îl provoacă interlocutorilor noştri. Aceasta presupune importante abilităţi de comunicare, înţelegerea de sine a lumii în toate planurile existenţiale, cunoaşterea şi înţelegerea tuturor mijloacelor clasice şi moderne de comunicare, creşterea nivelului de competenţă şi de performanţe în utilizarea tehnicilor informaţionale pentru medicul stomatolog dar şi pentru membrii echipei sale profesionale.

COMUNICAREA ÎN REABILITAREA ORALĂ

Există mai multe posibilităţi de a realiza transferul informaţiei în procesul de comunicare interumană, valabile şi în sistemele relaţionale pacient-echipă stomatologică. În esenţă, importante pentru desfăşurarea relaţiilor profesionale stomatologice sunt:

- comunicarea verbală
- comunicarea non-verbală.

Studii recente arată că o comunicare optimă se realizează în următoarea structură:

- 7% prin simţuri;
- 38% prin informaţie (cu diverse suporturi);
- 55% prin gestică.

Există însă diferenţe interindividuale. Important este ca aceste posibilităţi să fie cunoscute şi exploatate la maxim, reprezentând un ajutor preţios şi calea cea mai importantă de stabilire a unei relaţii profesionale de colaborare, în ultimă instanţă a empatiei în relaţia profesională stomatologică.

IATROGENIA PRIN COMUNICARE ÎN REABILITAREA ORALĂ

Prin iatrogenie se înţelege în limbaj medical o situaţie patologică (de boală sau de agravare a unei boli) indusă de medic. Erorile, ca şi alte cauze ale iatrogeniei, pot fi generate de tehnologia de investigare, pot fi erori medicale terapeutice sau diagnostice dar şi erori generate de procesul de comunicare medic stomatolog-pacient, acesta din urmă având o proporţie semnificativă în practica stomatologică.

Deşi activitatea de asistenţă medicală stomatologică este o activitate eminamente practică, ea se desfăşoară în totalitate pe un fond psihologic realizat de comunicarea medic stomatolog-pacient. Această comunicare este total diferită de comunicarea cotidiană deoarece pacientul (adesea psihic normal sau aflat în cadrul normalităţii) este puternic marcat de afecţiunea stomatologică pe care o prezintă, percepută ca şi tulburare de schemă corporală şi care are un răsunet important (cu încadrare temporară diferită) asupra psihicului şi personalităţii sale.

Elementele care determină afectarea psihicului (în general fără consecinţe somatice) şi care se constituie în factori iatrogeni pot fi de natură cantitativă şi/sau calitativă în procesul comunicării.

Absenţa comunicării sau o comunicare insuficientă vor avea ca rezultat lipsa de informaţii pentru pacient, generând un stress al incertitudinii şi creşterea gradului de anxietate. Anxietatea, ca factor de stress, este generată de lipsa de informaţie necesară unei stări de certitudine pentru a fi capabili de a lua o decizie.

Anxietatea stomatologică este percepută ca o tulburare difuză, dar care paralizează, generând continuu şi imaginar pericole iminente, hiperbolizând situaţiile şi dificultatea terapiei.

Lipsa informaţiei, ca sursă de stress pentru pacient, este frica de necunoscut, resimţită de pacient în special la începutul unei noi relaţii terapeutice medic stomatolog-pacient sau când pacientului i se realizează acte terapeutice noi, care nu i-au fost explicate şi despre care nu ştie cum se vor derula, ce consecinţe pot avea.

Iată câteva întrebări pe care pacientul şi le pune frecvent în astfel de situaţii:

Oare ce mi se va face?
O să mă doară?
Ce se va întâmpla cu înfăţişarea mea?
Cât mă va costa?

Lipsa de informaţie duce automat la creşterea anxietăţii cu o scădere a pragului de sensibilitate şi a concentrării pacientului asupra reacţiilor propriilor organe, reacţii ce depind însă de personalitatea pacientului.

O altă faţetă a iatrogeniei prin comunicare este reprezentată de cantitatea excesivă de informaţii medicale stomatologice oferite de către medicul stomatolog şi de asistenta sa, volum informaţional care depăşeşte capacitatea de prelucrare a pacientului, constituindu-se într-un adevărat stress informaţional. Este necesar ca medicul stomatolog să ofere pacientului său un volum optim de informaţii care să fie atât necesare cât şi suficiente pentru ca pacientul să fie pe deplin clarificat privind situaţia sa imediată şi de perspectivă, privind starea elementelor sistemice stomatognatice şi tratamentul necesar.

Aspectele calitative ale procesului de comunicare pot determina iatrogenii prin defecte de codificare ale limbajului medical, prin utilizarea unor cuvinte plurivoce, având deci mai multe semnificaţii, prin crearea posibilităţii unor interpretări eronate.

Pacientul nu urmăreşte numai conţinutul strict profesional al mesajului emis şi transmis de către medicul stomatolog. Sunt urmărite cu foarte mare atenţie şi analizate toate elementele componente ale comunicării verbale şi non-verbale. Îl studiază pe medicul stomatolog pentru a decide în ce măsură îi poate încredinţa problemele sale de sănătate orală. Un cuvânt negândit, un gest necontrolat al medicului pot duce la ruperea legăturilor de încredere. Şi în anumite situaţii, mai ales în cazul persoanelor cu labilitate psihică, cuvântul poate deveni foarte uşor factor iatrogen.

Pentru un pacient nepregătit, însăşi tehnologia modernă (ajutor extrem de preţios în comunicare), poate deveni factor iatrogen dacă nu înţelege rostul şi semnificaţia aparatelor respective, a investigaţiilor necesare. Imaginile din cavitatea orală afişate pe monitor îl pot speria. Acest aspect este din ce în ce mai puţin întâlnit astăzi pentru că pacientul zilelor noastre este suficient de bine informat, având un acces facil la sursele de informaţii multiple.

În fiecare specialitate medicală stomatologică se poate induce iatrogenia prin comunicare. Reabilitarea orală prin excelenţă poate aluneca pe această pantă.

Anxietatea rezultă şi din necunoaşterea sau neînţelegerea rezultatelor terapeutice, fapt redus la preocuparea privind viitorul aspect estetic. Este tot iatrogenie prin necomunicare sau prin comunicare insuficientă.

Se obişnuieşte adesea să se ceară consimţământul pacientului (pe baza unei semnături) cu privire la planul terapeutic ales. Această hotărâre poate pune la îndoială încrederea pacientului în medicul stomatolog respectiv. De asemeni, determină pacientul să-şi pună întrebări cu privire la corectitudinea tratamentului, şi la ce s-ar putea ascunde în spatele acestei precauţii. Este şi aceasta o formă a iatrogeniei prin comunicare. Ea ar putea fi evitată dacă pacientului i s-ar explica în mod clar principiile care au stat la baza alegerii unei anumite soluţii terapeutice şi dacă în acest sistem relaţional pacientul ar fi implicat în mod activ ca participant la luarea deciziei terapeutice, fără însă ca rolul şi poziţia medicului (de factor decizional) să fie afectată. În acest mod pacientul simte că i se acordă încredere, că este luat în serios, nu se simte un anonim deposedat de propria sa personalitate.

CONCLUZII

Prin specificul profesiei, de a comunica şi a relaţiona cât mai mult cu omul, este necesară adaptarea la situaţiile nou create, prin experienţă şi educaţie profesională permanentă, căpătând astfel încrederea şi precizia necesară pentru a deveni buni profesionişti, comunicarea cu pacientul reprezentând cheia succesului terapeutic, indiferent de tipul de personalitate al medicului stomatolog, iar perfecţionarea abilităţilor de comunicare asigură scăderea ratei iatrogeniei prin comunicare în reabilitarea orală.

BIBLIOGRAFIE

1. Allport G.W., *Structura şi dezvoltarea personalităţii*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1991, 231-262.
2. Brânzei P., Boişteanu P., Chiriţă R., *Elemente de semiologie psihiatrică şi psihodiagnostic*, Ed. Psihomnia, Iaşi, 1995, 33-62.

3. Burlui V., Morăraşu C., *Ergonomie Stomatologică*, Ed. Apollonia, Iaşi, 1997, 135-155.
4. Iamandescu I.B., *Psihologia medicală*, Ed. Infomedica, Bucureşti, 1997, 149-180.
5. Maxim A., Balan A., Păsăreanu M., *Stomatologie comportamentală pediatrică*, Ed. Contact Internaţional, Iaşi, 1998, 125-144.
6. Stelea O., Stelea L., Importanţa dialogului medic-pacient în asigurarea succesului terapeutic, Comunicare, Zilele Sf. Apollonia, Iaşi, 1994.
7. Şelaru M., *Polivalenţa condiţiei umane. Structuri temperamentale*, Ed. Dosoftei, Iaşi, 1996, 233-256.
8. Zlate M., *Eul şi personalitatea*, Ed. Trei, Bucureşti, 1999, 175-189.

NOUTĂŢI

RECEPTORUL OPIOID MU - O NOUĂ ŢINTĂ ÎN TRATAMENTUL INFLAMAŢIEI COLONICE

Peptidele opioide endogene şi compuşii opioizi de tipul morfinei, prin intermediul receptorului opioid mu (MOR), exercită efecte inhibitorii asupra motilităţii şi secreţiei intestinale. Studiul de faţă îşi propune să exploreze efectele agoniştilor şi antagoniştilor MOR pe un model experimental de colită indusă prin administrarea intra-rectală de 2,4,6-trinitrobenzen sulfonic acid la soareci. Studiul demonstrează acţiunea antiinflamatorie importantă a agoniştilor MOR, ceea ce deschide noi perspective în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale (Philippe D., Dubuquoy L., Cheng Y. et al., The mu opioid receptor : a new target with anti-inflammatory properties for the treatment of colonic inflammation, *Am Dig Dis Week*, 2002, 19-22 May).

Cătălina Mihai

STEATOZA HEPATICĂ NON-ALCOOLICĂ LA COPII

Steatoza hepatică non-alcoolică (NASH-steatoză hepatică cu inflamaţie şi/sau fibroză, asociată cu obezitate ± hiperlipemie ± diabet zaharat non-insulino-dependent) a fost descrisă pentru prima dată la adulţi la sfârşitul anilor 70 şi raportată la copii la mijlocul anilor 80. În populaţia pediatrică NASH se asociază cu obezitatea, medicamente hepatotoxice, afecţiuni metabolice/ genetice (Wilson, mucoviscidoza, afecţiuni mitocondriale, sindromul Alström, sindromul ovarelor polichistice etc.).Se pare că un rol important în patogenia NASH la copil îl joacă hiperinsulinismul şi rezistenţa la insulină. Acuzele subiective sunt nespecifice sau pot lipsi. Anomaliile biologice constau în creşterea transaminazelor şi a trigliceridelor, echografic se evidenţiază aspect de steatoză hepatică, iar la puncţia hepatică este prezentă fibroza şi, în grade variabile, ciroza. Evoluţia nu este cunoscută, dar se pare că un număr important de ciroze aşa-zis criptogenetice ale adultului sunt consecinţa unei steatoze hepatice a copilului. Tratamentul nu este standardizat. Eficacitate dovedită are reducerea greutăţii corporale, vitamina E în doze mari, în timp ce acidul ursodeoxicolic are efecte limitate în combaterea NASH la copil (Roberts E.A., NASH in children, *Am Dig Dis Week*, 2002, 19-22 May).

Cătălina Mihai

DISFUNCŢIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ LA SEXUL FEMININ: ASPECTE CLINICE

F. Mitu[1], **Magda Mitu**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a VI-a Medicală
2 Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi, Clinica a VI-a Medicală

ISCHEMIC LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DISFUNCTION AT FEMALES: CLINICAL ASPECTS (Abstract): The prevalence of the coronary heart disease at females becomes close to that of the male gender at older ages. However, studies of the assessement of ischemic cardiac disfunction include a few women. The **objective** of the paper is the analysis of the clinical profile of women with ischemic heart disfunction. **Methods**. There have been studied 189 patients with coronary heart disease (chronic myocardial infarction, stable angina, ischemic cardiomyopathy): 63 females and 126 males. The prevalence of the coronary diseases, risk factors, symptoms, lipidic profile, radiologic and echocardiographyc alterations were analised. **Results**. Mean age of the male group was 56.8±12.2, and of the female was 66.3±10.9 years, significantly older (p=0.00001). Ischemic cardiomiopathy had a geater prevalence at women (33.3% vs 11.9%, p=0.0004), while myocardial infarction dominated at the male gender (61.9% vs 28.6%, p=0.0001); stable angina had similar rates (20.6%, respectively 19%). Episodes of cardiac decompensation were more often at women (20.6% vs 7.1%, p=0.0003). Arterial hypertension prevailed at females (77.8% vs 60.3%, p=0.01), and smokig at males (72.2% vs 7.5%, p=0.00001). Women declared more often dispnoea (p=0.02) and the resting heart rate was higher (87±23/min vs 75±13/min, p=0.0007). Mean values of cholesterol were higher at women, particularly LDL: 165±49 mg% vs 149±46 mg%, p=0,04. At X-ray examination, cardiomegaly and pulmonary congestion were dominant at females. At echo examination, the ejection fraction had similar values (52.3±9.3% at women and 51.2±11.6% at men), but left ventricular hypertrophy and diastolic disfunction were prevalent at women (87.3% vs 69.1%, p=0,01). **Conclusions**. Ischemic heart disfunction at females appears at older ages, with the dominance of ischemic cardiomiopathy and angina. At similar levels of sistolic disfunction, the diastolic disfunction, the left ventricular hypertrophy and the cardiac decompensations are more frequetly at female gender. **Key words**: HEART DISEASE, DIASTOLIC DISFUNCTION.

Toate studiile epidemiologice şi clinice arată prevalenţa net superioară a cardiopatiei coronare şi a complicaţiilor ei la sexul masculin pe de o parte, iar pe de altă parte o prevalenţă în creştere la femei după menopauză, care tinde să se apropie de cea a bărbaţilor la vârste peste 65 ani. Un studiu american recent (1) a arătat că din pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă la vârste peste 85 ani, 80% erau femei, fapt explicabil prin durata medie de viaţă mai mare la sexul feminin.

Totuşi, studiile clinice de evaluare a insuficienţei cardiace ischemice, precum şi cele de urmărire în protocoale de reabilitare fizică cuprind preponderent bărbaţi, proporţia femeilor fiind redusă. Un număr foarte mic din femeile care au trecut printr-un episod coronarian acut ajung ulterior să adere la un program de recuperare (2,3).

Lucrarea de faţă îşi propune să analizeze aspectele clinice particulare ale femeilor cu insuficienţă cardiacă, profilul factorilor de risc cardio-vascular şi modificările ecocardiografice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a fost reprezentat de 189 pacienţi cu boală coronariană cronică (infarct miocardic cronic, angină pectorală stabilă, cardiomiopatie ischemică, cardiopatie hipertensivă şi ischemică) şi cu disfuncţie cardiacă (sistolică şi/sau diastolică), din care 63 au fost femei. La acestea s-au analizat prevalenţa afecţiunilor coronariene, a factorilor de risc cardio-vascular şi principalele simptome cardiace. Examenele biochimice s-au axat pe studiul profilului lipidic şi glucidic; au fost căutate modificările radiologice de cardiomegalie şi stază pulmonară, precum şi aspectele ecocardiografice.

Analiza tuturor acestor date s-a făcut în comparaţie cu sexul masculin, cu scopul de a evidenţia eventualele diferenţe existente între sexe.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În cadrul lotului de studiu, 2/3 sunt bărbaţi şi numai 1/3 femei. Vârsta medie a femeilor a fost de 66,3 ± 10,9 ani, cu 10 ani mai mare ca a bărbaţilor, care a fost de 56,8 ± 12,2 ani (p=0,0001). Repartiţia pe decade de vârstă arată proporţia importantă a sexului feminin la peste 60 ani, comparativ cu a bărbaţilor (Fig. 1). De altfel, majoritatea femeilor sunt la menopauză (62 din 64, 96,9%).

Principalele afecţiuni coronariene care au determinat disfuncţia cardiacă au fost, ca şi la sexul masculin, infarctul miocardic, angina pectorală, cardiomiopatia ischemică şi cardiomiopatia hipertensivă şi ischemică. Diferă însă prevalenţa acestor boli; astfel, la femei, infarctul miocardic a fost prezent la 31,7% comparativ cu prevalenţa infarctului la bărbaţi, de 65,9% (p=0,001). În schimb, cardiomiopatia ischemică s-a întâlnit de trei ori mai frecvent la femei (33,3%) faţă de bărbaţi (11,9%, p=0,004). Angina pectorală şi cardiomiopatia hipertensivă şi ischemică au proporţii similare la ambele sexe (tabelul I).

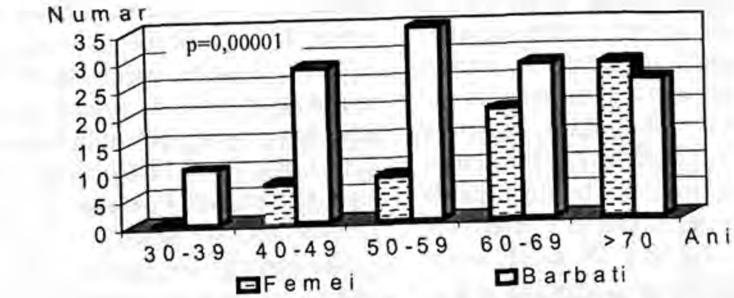


Fig. 1. Repartiţia pe decade de vârstă a celor două sexe

TABELUL I

Prevalenţa principalelor afecţiuni coronariene şi a intervenţiilor de revascularizare la cele două sexe

Diagnostic	**Femei** (n=63)	**Bărbaţi** (n=126)	**P**
Infarct miocardic	18 (28,6%)	78 (61,9%)	0,001
Angină pectorală	13 (20,6%)	24 (19,0%)	NS
Cardiomiopatie ischemică	21 (33,3%)	15 (11,9%)	0,004
Cardiomiopatie hipertensivă şi ischemică	12 (19,0%)	19 (15,1%)	NS
Insuficienţă cardiacă congestivă	13 (20,6%)	7 (5,7%)	0,003
PTCA	1 (1,6%)	9 (7,1%)	NS
By-pass aorto-coronarian	1 (1,6%)	4 (3,2%)	NS

Se remarcă proporţia mică a femeilor cu disfuncţie cardiacă de natură ischemică, în comparaţie cu bărbaţii, precum şi vârsta mai înaintată a acestora. Cardiopatia ischemică rămâne încă apanajul sexului masculin, deşi la vârste peste 60 ani diferenţele încep să se atenueze (4).

Spre deosebire de bărbaţi, la care infarctul miocardic, ca eveniment coronarian major, este prezent la majoritatea, la femei evoluţia cardiopatiei este lentă, ischemia cronică şi cu caracter progresiv evoluând spre cardiomiopatie ischemică şi decompensare cardiacă. Infarctul miocardic caracterizează un număr mai redus de femei, aproximativ un sfert.

Fenomenele de decompensare cardiacă severă în sensul prezenţei congestiei pulmonare şi/sau sistemice au fost semnificativ mai frecvente la femei (20,6%) faţă de bărbaţi (5,7%). Intervenţiile de revascularizare - PTCA şi by-pass aorto-coronarian - au fost puţine la ambele grupe; totuşi, în cadrul acestora se poate constata predominanţa sexului masculin; numai o femeie a fost supusă PTCA şi una operaţiei de by-pass.

Dintre factorii de risc cardio-vasculari analizaţi se remarcă proporţia mai mare a hipertensiunii arteriale la sexul feminin, de 77,8%, comparativ cu sexul masculin (60,3%, p=0,01). Fumatul este un obicei mult mai întâlnit la bărbaţi, în proporţie de 76,2%, faţă de femei, la care este declarat la numai 7,9% (p=0,0001). De altfel, unele studii indică hipertensiunea arterială şi diabetul zaharat ca factori de risc mai frecvenţi ai insuficienţei cardiace la femei, comparativ cu boala cardiacă ischemică la bărbaţi (5). Nu se constată diferenţe de prevalenţă ale altor factori de risc precum ereditatea cardio-vasculară, tulburări de metabolism lipidic sau glucidic, obezitate (tabelul II).

Din punct de vedere al tabloului clinic se remarcă o serie de particularităţi. Astfel, dispneea, palpitaţiile şi vertijul au fost acuze evident mai frecvente la sexul feminin; durerea cardiacă a reprezentat apanajul sexului masculin. Toate pacientele au acuzat dispnee de grade diferite de severitate, cu predominanţă în clasele II şi III NYHA. Durerea anginoasă a fost înregistrată la jumătate din bolnave, în comparaţie cu bărbaţii la care ea a reprezentat simptomul dominant (77,8%, p=0,01). Peste 3 din paciente au acuzat palpitaţii şi jumătate au relatat prezenţa vertijului (tabelul III).

Valorile tensiunii arteriale au fost diferite, semnificativ mai crescute la femei, mai ales sistolica: 153±27 mmHg vs 139±24 mmHg, p=0,0003. Tensiunea arterială diastolică, uşor mai ridicată la femei, nu a atins nivelul de semnificaţie statistică. Frecvenţa cardiacă medie de repaus, de 87±23 bătăi/min la sexul feminin, a depăşit cu peste 10 bătăi/min pe cea a bărbaţilor, care a fost de 75±13 /min (p=0,0007) (Fig. 2). Diferenţa poate fi explicată de vârsta mai înaintată a femeilor din lotul studiat.

Evaluarea principalelor fracţiuni lipidice arată valori medii similare ale colesterolului seric, HDL şi LDL, trigliceridelor şi indicelui de ateroscleroză. Diferenţele înregistrate sunt semnificative în privinţa LDL colesterolului, mai mare la sexul feminin (p=0,04). Celelalte componente ale lipidelor serice, deşi sunt uşor crescute la femei, nu au variaţii statistic semnificative (tabelul IV).

TABELUL II

Prevalenţa principalilor factori de risc cardio-vascular la ambele sexe

Factori de risc cardio-vascular	**Femei** (n=63)	**Bărbaţi** (n=126)	**P**
Hipertensiune arterială	49 (77,8%)	76 (60,3%)	0,01
Ereditate cardio-vasculară	40 (63,5%)	72 (57,1%)	NS
Fumat	5 (7,9%)	96 (72,2%)	0,0001
Dislipidemie	41 (65,1%)	71 (56,3%)	NS
Diabet zaharat/scăderea toleranţei la glucoză	13 (20,6%)	28 (22,2%)	NS
Obezitate	38 (60,3%)	64 (50,8%)	NS

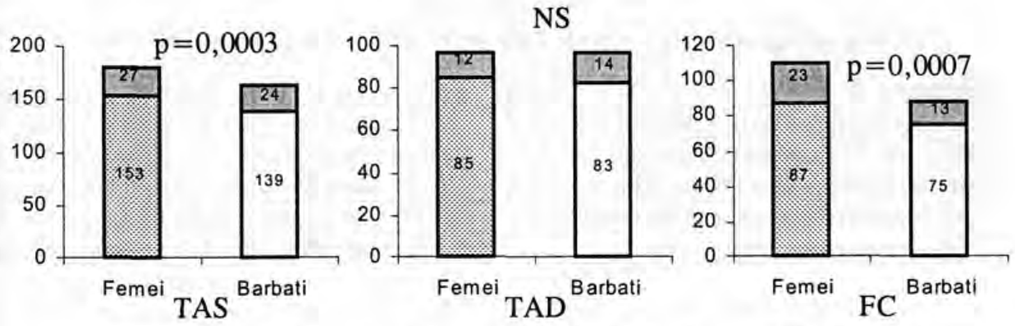


Fig. 2. Valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS), diastolice (TAD) şi frecvenţei cardiace (FC) la cele două sexe

TABELUL III

Simptomele clinice la cele două sexe

Simptome clinice	**Femei (n=63)**	**Bărbaţi (n=126)**	**P**
Dispnee I	1 (1,6%)	13 (10,3%)	0,02
II	40 (63,5%)	77 (61,1%)	
III	21 (33,3%)	30 (23,8%)	
IV	1 (1,6%)	0	
Durere	34 (54%)	98 (77,8%)	0,01
Palpitaţii	53 (84,1%)	86 (68,3%)	0,03
Vertij	31 (49,2%)	16 (12,7%)	0,0001

Din punct de vedere radiologic, cardiomegalia a fost mai frecvent diagnosticată la femei, la 2/3 din acestea şi numai la aproape jumătate din bărbaţi. Modificările radiologice de stază pulmonară au fost mai puţin evidenţiate, dar au dominat la sexul feminin - 19% - comparativ cu pacienţii de sex opus, la care au fost de numai 7,9% (Fig. 3).

Examenul ecocardiografic a arătat o serie de puncte comune, dar şi de deosebiri. Astfel, diametrele cavitare şi parietale nu au variat semnificativ, iar fracţia de ejecţie şi de scurtare au prezentat valori apropiate (tabelul V). Tulburările regionale şi difuze de contractilitate au fost prezente în proporţii asemănătoare, iar prevalenţa insuficienţei mitrale a fost similară (tabelul VI).

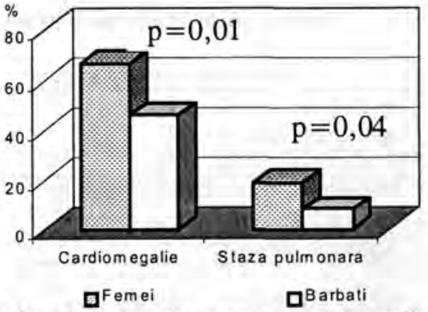


Fig. 3. Modificări radiologice de cardiomegalie şi stază pulmonară la cele două sexe

Diferenţele ecocardiografice evidente au fost trei. Prima s-a observat la diametrul aortei proximale (inelul aortic şi aorta ascendentă), media valorilor obţinute fiind uşor mai mare la sexul masculin faţă de femei; a doua - valoarea medie a diametrelor ventriculului drept mai mare la bărbaţi (tabelul V).

TABELUL IV

Valorile principalelor fracţiuni ale lipidelor serice la sexul feminin şi masculin

Parametru	**Femei**	**Bărbaţi**	**P**
Colesterol (medie ± DS) (n=186)	222 ± 51	211 ± 49	NS
HDL colesterol (medie ± DS) (n=138)	46 ± 8	44 ± 9	NS
LDL colesterol (medie ± DS) (n=138)	165 ± 49	149 ± 46	0,04
IA (Colesterol/HDL) (medie ± DS) (n=138)	5,09 ± 1,3	5,05 ± 1,6	NS
Trigliceride (medie ± DS) (n=145)	115 ± 53	113 ± 58	NS

TABELUL V

Principalii parametri ecocardiografici la cele două sexe

Parametru	**Femei** (n=63)	**Bărbaţi** (n=126)	**P**
Diametrul diastolic al VS (mm)(medie ± DS)	53,1 ± 8,6	55,2 ± 8,2	NS
Diametrul sistolic al VS (mm) (medie ± DS)	39,1 ± 7,8	41,1 ± 7,9	NS
Grosimea septului (mm) (medie ± DS)	11,6 ± 2,4	10,7 ±2,3	0,04
Grosimea peretelui posterior (mm) (medie ± DS)	11,5 ± 2,2	11,9 ± 2,2	NS
Diametrul inelului aortic (mm) (medie ± DS)	23,1 ± 3,0	24,3 ± 2,8	0,04
Diametrul aortei ascendente (mm)(medie ± DS)	32,8 ± 7,9	33,9 ± 4,4	0,05
Diametrul atriului stâng (mm)(medie ± DS)	37,3 ± 7,4	37,1 ± 7,4	NS
Diametrul ventriculului drept (mm)(medie ± DS)	29,4 ± 7,5	31,4 ± 7,0	0,03
Fracţia de ejecţie a VS(mm)(medie ± DS)	52,3 ± 9,3	51,2 ± 11,6	NS
Fracţia de scurtare a VS (mm)(medie ± DS)	26,4 ± 5,7	26,1 ± 6,3	NS
Raport velocitate undaE/A (medie ± DS)	0,85 ± 0,19	1,07 ± 0,4	0,007

TABELUL VI

Prevalenţa insuficienţei mitrale, disfuncţiei sistolice şi diastolice la ambele sexe

Modificări ecocardiografice	**Femei** (n=63)	**Bărbaţi** (n=126)	**P**
Insuficienţa mitrală I	6 (9,5%)	9 (7,1%)	NS
Insuficienţa mitrală II	9 (14,3%)	12 (9,5%)	
Insuficienţa mitrală III	4 (6,3%)	5 (4,0%)	
Tulburări de contractilitate regionale	32 (50,8%)	66 (52,4%)	NS
Tulburări de contractilitate difuze	15 (23,8%)	23 (18,3%)	
Disfuncţie diastolică	47 (74,6%)	75 (59,5%)	0,01

A treia diferenţă se referă la existenţa, în proporţie crescută, a disfuncţiei diastolice la femei, în procent de 74,6%, comparativ cu bărbaţii (59,5%) (tabelul VI).

Evaluarea ecocardiografică nu evidenţiază diferenţe semnificative între sexe, cu excepţia disfuncţiei diastolice, prezentă la aproape tot lotul de femei şi care poate fi explicată de existenţa hipertensiunii arteriale la care se mai adaugă vârsta medie mai mare ca factor de posibilă afectare a funcţiei diastolice. Luând ca examen de referinţă ecocardiografia, diferenţele radiologice privitoare la cardiomegalia şi staza pulmonară mai frecvente la femei sunt discutabile. Ele ar putea fi explicate printr-un grad mai mare de decompensare, de status congestiv mai accentuat la momentul internării, la sexul feminin, remis ulterior sub tratament.

În studii pe pacienţi cu boală coronariană simptomatică, prevalenţa insuficienţei cardiace la femei a fost de două ori mai mare ca la bărbaţi, deşi fracţia de ejecţie a fost similară sau mai bună la sexul feminin (6). În registrul CASS, insuficienţa ventriculară stângă a fost mai frecventă la femei, deşi proporţia femeilor cu fracţie de ejecţie sub 50% era mai mică decât a bărbaţilor. În alt trial în care pacienţii de ambele sexe aveau fracţii de ejecţie similare, simptomele de insuficienţă cardiacă erau mai frecvente la sexul feminin (BARI Trial). Studii de angiografie coronariană şi ventriculografie au arătat că femeile au un volum telediastolic mai redus, raportat la suprafaţa corporală, deşi presiunile telediastolice erau similare.

Este posibil ca disfuncţia diastolică, mai frecventă la sexul feminin, să explice episoadele mai dese de insuficienţă cardiacă, în pofida unei funcţii diastolice mai bune a ventriculului stâng. Femeile au mai mulţi factori de risc ce le predispune la disfuncţie diastolică, precum hipertensiunea, diabetul, vârsta mai avansată. Totuşi, aceste particularităţi singure nu explică acest „paradox” al insuficienţei cardiace la femei.

Un alt studiu american destinat insuficienţei cardiace la sexul feminin relevă mai multe aspecte particulare. Deşi incidenţa bolii este mai mică la femei, ea rămâne o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate la femei ca şi la bărbaţi. Rata supravieţuirii este mai bună, dar spitalizările determinate de decompensări sunt mai frecvente, în pofida unei complianţe mai bune la tratament. Calitatea vieţii femeilor este mai scăzută. Relativ puţine femei sunt înrolate în studii de insuficienţă cardiacă şi trialuri clinice, pînă în 30% şi puţine din ele analizează separat răspunsul la tratament al femeilor şi bărbaţilor.

CONCLUZII

Insuficienţa cardiacă ischemică este mai puţin frecventă la sexul feminin şi apare la vârste mai înaintate ; prevalenţa ei se suprapune prevalenţei cardiopatiei coronariene la femei. Infarctul miocardic este întâlnit în proporţie mai mică comparativ cu sexul masculin ; evoluţia cardiopatiei este mai frecvent lentă şi progresivă, manifestată prin cardiomiopatie ischemică şi tulburări de ritm precum fibrilaţia atrială.

Dintre factorii de risc cardio-vasculari, hipertensiunea arterială se întâlneşte în proporţie mai mare la femei. Tabloul clinic este dominat de dispnee, alături de palpitaţii şi durere anginoasă. Disfuncţia distolică are o prevalenţă crescută, explicată prin vârsta mai mare şi incidenţa ridicată a hipertensiunii arteriale.

BIBLIOGRAFIE

1. Gambassi G., Forman D.E., Lapane K.L., Mor V., Sgadari A., Lipsitz L., Bernabei R., Management of heart failure among very old persons living in long term care : has the voice of trials spread ? The SAGE Study, *Am Heart J*, 2000, 139, 85-93.
2. Murberg T.A., Bru E., Aarsland T., Svebak S., Functional status and depression among men and women with concestive heart failure, *Int J Psychiatry Med*, 1998, 28, 273-291.
3. Tyni-Lenne R., Gordon A., Jansson E., Bermann G., Sylven C., Skeletal muscle endourance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomiopathy or idiopatic dilated cardiomiopathy, *Am J Cardiol*, 1997, 15, 1025-1029.
4. Moser D.K., Heart failure in women, *Crit Care Nurs Clin N Am*, 1997, 9, 511-519.
5. Martensson J., Karlsson J.E., Fridlund B., Female patients with congestive heart failure : how they conceive their life situation, *J Adv Nurs*, 1998, 28, 1216-1224.
6. Mendes L.A., Davidoff R., Cupples L.A., Ryan T.J., Jacobs A.K., Congestive heart failure in patients with coronary artery disease : the gender paradox, *Am Heart J*, 1997, 134, 207-213.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

EVALUAREA SCINTIGRAFICĂ A BOLNAVILOR CU ACALAZIA CARDIEI TRATAŢI PRIN DILATARE CU BALONAŞ

Mărioara Stan[1], G. Bălan[1], Maria Rusu[2], Irina Ciortescu[1], Florentina Popa[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Medicala II Gastroenterologie
Spitalul „Sf. Spiridon" Iaşi
2 Laboratorul de Medicină Nucleară

THE SCINTIGRAPHIC ASSESSMENT OF THE PATIENTS SUFFERING FROM CARDIA ACHALASIA, TREATED BY PNEUMATIC DILATATION (Abstract) : The esophageal scintigraphy is a technique used to evaluate the motility and the clearance of the esophagus. The patients with achalasia of the cardia were evaluated, before treating them with pneumatic dilatation and after. The reason is to evaluate the efficiency of the pneumatic dilatation technique in the treatment of esophageal achalasia. The pneumatic dilatation with an instrument type Rigiflex is a well/handled and used technique in our clinic. In the study 22 patients were included and we had in view the esophageal transit time and the residuary radioactivity before and after the pneumatic dilatation. We established an important statistical improvement of the data obtained after the dilatation comparative with the data before the treatment ($p<0,01$). **Key words** : ACHALASIA, PNEUMATIC DILATATION, SCINTIGRAPHY.

SCOPUL STUDIULUI

Evaluarea scintigrafică a bolnavilor cu acalazia cardiei înainte şi după tratamentul prin dilatare endoscopică cu balonaş de tip Rigiflex.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul tranzitului esofagian cu Tc^{99m} sulfcoloid în cantitate de 0,5-1mCi a fost făcut la 22 bolnavi (12 femei şi 10 bărbaţi) înainte şi după dilatare esofagiană cu balonaş Rigiflex prin tehnica „deglutiţiei unice", cu urmărirea bolnavului în medie 30 de minute.

La toţi bolnavii s-au cuantificat, înainte şi după dilatare cu balonaş, timpul de tranzit esofagian şi indicele de radioactivitate reziduală.

Tehnica dilatării pneumatice presupune existenţa unui fibroendoscop, fir ghid, balonaş pentru dilatare, aparat şi masă Röentgen (pentru verificarea poziţionării balonaşului), substanţă de contrast. Balonaşul folosit a fost un dilatator de tip Rigiflex, cu diametrul de 3 cm, din polietilen şi lungime de 10 cm. Calitatea de a exercita o presiune maximă radială, asupra cardiei, faptul că nu se deteriorează uşor, nu este elastic şi este extensibil au ajutat la efectuarea în condiţii optime a dilatării acalaziei.

Dilatarea pneumatică se efectuează dimineaţa pe nemâncate, sub control radiologic. Se introduce endoscopul în esofag şi prin canalul de biopsie se plasează firul ghid la nivelul stomacului, după care se îndepărtează endoscopul. Pe firul ghid se introduce dilatatorul care se poziţionează la nivelul cardiei, astfel încât jumătatea superioară a balonaşului să fie deasupra hiatusului diafragmatic, iar cealaltă jumătate în stomac. Se introduce sub presiune substanţa de contrast până se obţine dispariţia edentaţiei dată de hiatusul diafragmatic pe balonaş. Când se atinge diametrul maxim al balonaşului bolnavul simte o durere vie. Se menţine această presiune între 20-60 secunde, după care se reduce presiunea din balonaş. Markerii clinici ai unei dilatări bune sunt durerea şi prezenţa sângelui pe balonaş (fig. 1).

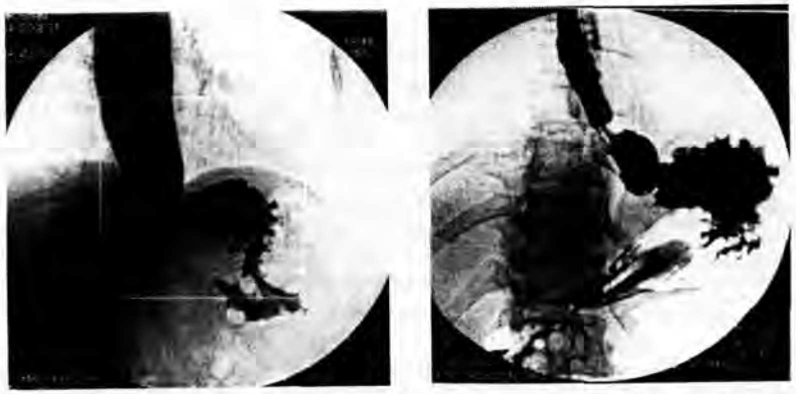


Fig. 1. Aspect radiologic înainte şi după dilatarea pneumatică a acalaziei cardiei

REZULTATE

La toţi bolnavii s-a urmărit înainte şi după dilatarea cu balonaş timpul de tranzit esofagian şi indicele de radioactivitate reziduală.

S-a constatat o ameliorare statistic semnificativă a datelor obţinute după dilatare faţă de cele anterior dilatării ($p<0,01$).

Timpul de tranzit esofagian a scăzut de la 30-50 minute, înainte de dilatare la 4-19 secunde după dilatare, iar indicele de radioactivitate reziduală a scăzut de la 50-89% înainte de dilatare la 15-33% după dilatare.

Curbele radioactivităţii esofagiene înregistrate înainte de dilatare au arătat stază în 1/3 superioară şi medie a esofagului (radioactivitate reziduală 16%) cu stază evidentă în 1/3 inferioară (radioactivitate reziduală 65%) neobservându-se eliminarea substanţei radioactive după 45 minute de la ingerarea ei. Înregistrarea prin scintigrafie secvenţială a cazurilor de acalazie a cardiei diagnosticate recent arată evacuarea incompletă şi întârziată a radiofarmaceuticului, la 40 secunde, în 1/3 superioară a esofagului cu o radioactivitate reziduală esofagiană de 25%, activitate care creşte la 50% în 1/3 medie şi 100% în 1/3 inferioară a esofagului. Radioactivitatea reziduală esofagiană se menţine 80% timp de 50 minute, moment din care nu am mai urmărit bolnavii. Evacuarea întârziată şi incompletă, cu radioactivitate restantă până la 50 minute de la începutul explorării se menţine şi în 1/3 medie şi superioară a esofagului. După dilatarea pneumatică se observă evacuarea radiofarmaceuticului din esofag la 4 secunde, iar radioactivitatea reziduală restantă de 16% (fig. 2).

Ameliorarea semnificativă a timpului de tranzit esofagian şi a radioactivităţii reziduale a fost însoţită în toate cazurile de ameliorarea semnificativă a simptomatologiei clinice.

DISCUŢII

La bolnavii cu acalazia cardiei trataţi prin dilatare pneumatică s-a observat un timp de tranzit esofagian semnificativ scăzut după dilatare de la 30-50 minute la 4-11 secunde. Radioactivitatea reziduală a fost cuprinsă între 50-89% înainte de dilatare cu o scădere semnificativă după dilatare la 15-33%, date care concordă cu cele din literatură (Parker, 1996). Dacă înainte de dilatare din cei 22 de bolnavi, 12 aveau o radioactivitate reziduală de peste 50% (32-89%) după dilatare s-a observat o radioactivitate reziduală normală în 9 cazuri, peste 20% în 11 cazuri şi peste 30% în 2 cazuri. Dacă apreciem că radioactivitate reziduală de până la 20%, în cazul bolnavilor cu acalazia cardiei, poate fi considerată bună, atunci 90% din bolnavi au avut

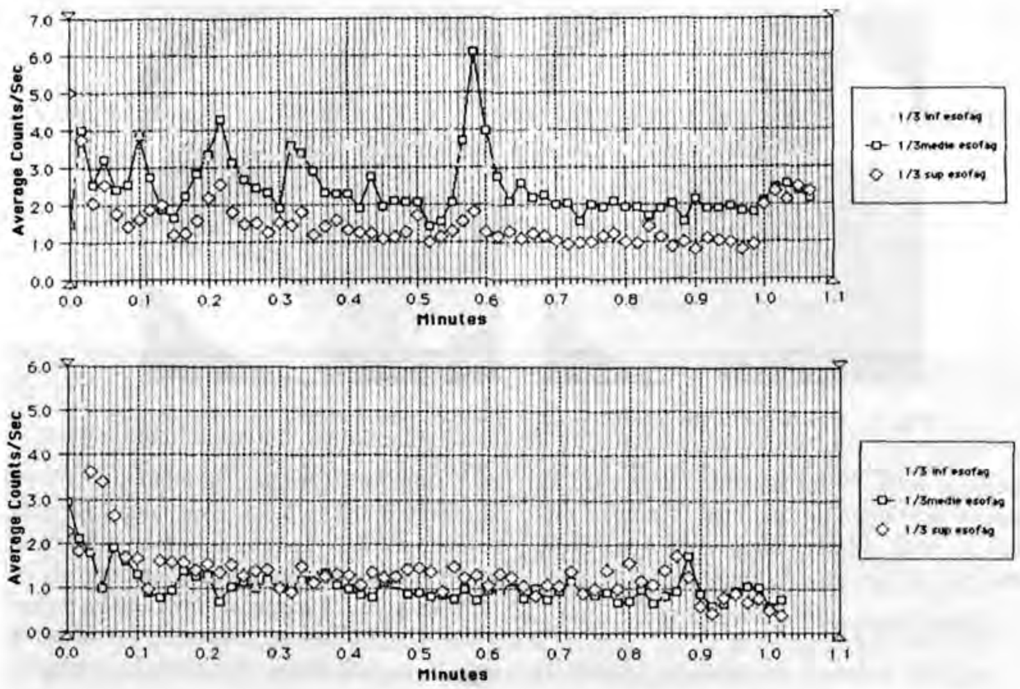


Fig. 2. Aspect scintigrafic de acalazia cardiei înainte şi după dilatare

o evoluţie bună scintigrafică după dilatarea pneumatică. Această evaluare s-a făcut la câteva zile după dilatarea pneumatică. Urmărirea scintigrafică la o lună de zile după dilatare ne-a făcut să observăm o alungire a timpului de tranzit esofagian, cu o uşoară creştere a radioactivităţii reziduale, iar la 8 luni de zile o parte din bolnavi au prezentat o creştere moderată a indicelui de radioactivitate reziduală (25-30%). Marshall (1994) evaluează bolnavii prin scintigrafie secvenţială înainte şi după dilatarea pneumatică, în poziţie culcată şi în picioare, observând diferenţe semnificative în golirea esofagului, la cele două grupuri: în ortostatism golirea făcându-se semnificativ mai repede.

CONCLUZII

Tratamentul acalaziei cardiei se poate face prin dilatare pneumatică cu dilatator de tip Rigiflex, metodă pusă la punct şi folosită în Clinica Gastroenterologie Iaşi.

Metoda este simplă, uşor de aplicat, cu rezultate imediate, poate fi repetată la nevoie de mai multe ori, şi până în prezent nu a fost urmată de complicaţii.

Rezultatele bune obţinute prin dilatare pneumatică (73,46%) sunt comparabile cu datele din literatură.

Refluxul gastroesofagian secundar l-am întâlnit în 14,29% din cazuri faţă de 78,46% citat după cardiomiotomia chirurgicală.

Scintigrafia esofagiană secvenţială este o metodă foarte bună de apreciere a rezultatelor tratamentului acalaziei cardiei prin dilatare pneumatică, prin urmărirea timpului de tranzit esofagian şi a indicelui de radioactivitate reziduală înainte şi după dilatare.

Ameliorarea semnificativă a timpului de tranzit esofagian şi a radioactivităţii reziduale post dilatare a fost însoţită în toate cazurile de ameliorarea semnificativă a simptomatologiei clinice.

BIBLIOGRAFIE

1. Abid S., Champion G., Richter J.E., Mc Elvein R., Slaughter R.L., Koehler R.E., Treatment of achalasia: the best of both worlds, *Am J Gastroenterol*, 1994, 89, 7, 979-985.
2. Bali G.N., Hunt D.R., Jorgensen J.O., de Carle D.J., Cook J.J., Esophageal achalasia and coexistent upper esophageal sphincter relaxation disorder presenting with airway obstruction, Gastroenterol, 1995, 109, 4, 1328-1332.
3. Benini L., Sembenini C., Castellani G., Bardelli E., Bretegani M.T., Giorgetti P., Vantini I., Pathological esophageal acidification and pneumatic dilatation in achalasia patients. Too much or not enough?, *Digestive Dis Sci*, 1996, 41, 2, 365-371.
4. Borotto E., Danel B., Samama J., Risk factors of esophageal perforation during pneumatic dilation for achalasia, *Gut*, 1996, 39, 9-12.
5. Chang F., Lee T., Alteration of distal esophageal motor functions on different body positions, *Hepato-Gastroenterol*, 1996, 43, 510-514.
6. Ciarolla D.A., Traube M., Achalasia: Short term clinical monitoring after pneumatic dilatation, *Gastroenterol*, 1993, 102, 4, 437.
7. Cotul S., *Scintigrafie secvenţială în gastroenterologie*, Ed. Dacia, Cluj Napoca, 1988.
8. D'Ugo R., Esophagealscintigraphy in the evolution of oesophageal motor disorders, Al IV-lea Congres Internaţional, Paris, 1991.
9. Fellows I.W., Atkinson N., Pneumatic dilatation in achalasia, *Gut*, 1983, 24, 1020.
10. Fisher R.S., Malmud L.S., Esophageal scintigraphy: are there advantages?, *Gastroenterol*, 1981, 80, 1066-1067.
11. Gheorghe C., Fotiade B., Popescu C., Martinescu A., Oproiu Al., Oesophageal dilation by balloon catheter, Romn J Gastroenterol, 3, 3, 1994.
12. Junginger T., Hecker A., Boor S., Prognostic parameters after surgical therapy of achalasia, *Chirurgia*, 1995, 66, 4, 313-318.
13. Kahrilas P., Esophageal motor disorders, in: *Gastrointestinal Motility*, Utrecht, 1994.
14. Kadakia S.C., Wong R.K., Graded pneumatic dilation using Rigiflex achalasia dilators in patients with primary esophageal achalasia, *Am J Gastroenterol*, 1993, 88, 1, 34-38.
15. Kao C.H., Wang S.J., Radionuclide esophageal dysmotility and reflux in noncardiac chest pain, *Abdominal Imaging*, 1993, 18, 3, 220-222.
16. Kao C.H., Wang K.Y., Wang S.J., Chen Y.T., Yeh S.H., Detection of abnormal esophageal motility and gastroesophageal reflux in patients with angina-like chest pain by radionucleide esophageal transit test, *J Nuclear Biol Med*, 1993, 37, 2, 53-56.
17. Krausz Y., Maayan C., Faber J., Marciano R., Mogle P., Wynchank S., Scintigraphic evaluation of esophageal transit and gastric emptying in familial dysautonomia, *Eur J Radiol*, 1994, 18, 1, 52-56.
18. Marshall J.B., Bodnarchuk G., Singh A., Supine and upright radionuclide esophageal transit before and after treatment for achalasia, *Clin Nuclear Medicine*, 1994, 19, 8, 683-686.
19. Nair L.A., Reynolds J.C., Parkman H.P., Ouyang A, Strom B.L., Rosato E.F., Cohen S., Complications during pneumatic dilation for achalasia or diffuse esophageal spasm. Analysis of risk factors, early clinical characteristics and outcome, *Digestive Dis Sci*, 1993, 38, 10, 1893-1904.
20. Nakatani N., Naruki Y., Urita Y., Hirano M., Otsuka S., Takano M., Maruyama Y., A case of achalasia evaluated with esophageal scintigraphy in terms of efficacy with endoscopic pneumatic dilatation, Kaku Ugaku, *Jap J Nuclear Med*, 1993, 30, 7, 779-783.
21. Parker D.R., Swift G.L., Adams H., Radionuclide esophageal transit studies in achalasia before and after balloon dilatation, *Dis Esophagus*, 1996, 9, 42-45.
22. Stan M., Solomon M., Frasin M., Stanciu C., Diagnosticul tulburărilor de motilitate esofagiană, Timişoara, 1988, 78.
23. Stanciu C., Dilatarea pneumatică în acalazia cardiei, *Rev Med Chir*, 1975, 3, 380.
24. Swift G.L. Smith P.M., Relationship of body mass index to pneumatic dilatation in patients with achalasia of the cardia, *Dis Esophagus*, 1996, 9, 53-55.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

RELAŢIA GLOMERULONEFRITĂ BOALĂ HIDATICĂ

Irina Mititiuc[1], A. Covic[1], Sabina Antoniu[2], Camelia Chifu[3], Daniela Andruşcă[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a IV-a Medicală - Nefrologie
2 Clinica Pneumoftiziologie
3 Clinica a III-a Chirurgie
4 Medic de familie

THE LINK BETWEEN GLOMERULONEPHRITIS AND HYDATID DISEASE (Abstract) : The presence of glomerular damage was evaluated for 338 patients, adults (298) and children (40), with pulmonary or hepatic hydatid disease. A descriptive study was used. The glomerular syndrome was present in 2 children (5%) with hydatid disease, 22 adults (11%) with liver echinococcosis and 28 adults (18%) with pulmonary echinococcosis. An early stage diagnosis and proper treatment will determine the reversibility of glomerulonephritis. **Key words** : GLOMERULONEPHRITIS, HYDATID DISEASE, REVERSIBILITY

Glomerulonefrita ocupă un loc important în patologia renală, atât prin evoluţia frecventă spre IRC, cât şi prin complicaţiile pe care le poate genera. Spectrul complicaţiilor se lărgeşte, când glomerulonefrita evoluează cu sindrom nefrotic, şi datorită pierderilor importante de proteine survin suplimentar : modificarea presiunii oncotice (cu toate consecinţele ce derivă de aici), trombozele, infecţiile (4).

În marea majoritate a cazurilor, etiologia afectării glomerulare este necunoscută. Într-un procent semnificativ însă, afectarea glomerulară este asociată unei alte suferinţe, fiind determinată de aceasta (4).

Identificarea şi eventuala suprimare a cauzei, sunt foarte importante deoarece : pot opri evoluţia naturală a bolii, se evită instituirea unei terapii patogenice imunosupresoare, pe de o parte inutilă şi ineficientă şi pe de altă parte generatoare de complicaţii.

Printre cauzele de sindrom nefrotic, puţin studiate dar recunoscute, se numără şi boala hidatică (infecţia cu cestodul *Echinococcus granulosus*) (2, 3, 4, 5).

Glomerulonefrita ce evoluează cu sau fără sindrom nefrotic, apare în covârşitoarea majoritate a cazurilor drept urmare a agresiunii imunologice. Prezenţa *Echinococcus granulosus* este generatoare de antigene, ceea ce explică afectarea glomerulară secundară (5).

Avantajul unei astfel de etiologii constă în posibilitatea îndepărtării chirurgicale a chiştilor hidatici care, urmată de tratament medicamentos antiparazitar, reprezintă şansa de suprimare a sursei antigenice şi de remisiune a suferinţei glomerulare (1,3).

Precocitatea intervenţiei terapeutice şi evitarea recidivei sunt importante, dat fiind riscul ca procesul inflamator glomerular să evolueze spre o fază de autoântreţinere atunci când insulta antigenică persistă (4).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pornind de la un caz (diagnosticat în Clinica de Nefrologie de la Iaşi) (1) cu sindrom nefrotic asociat bolii hidatice hepatice, cu remisiune clinică şi biologică a glomerulonefritei după ablaţia chirurgicală a chistului şi recidivă concomitentă a celor două suferinţe, considerat utilă accentuarea acestei relaţii cauzale.

Asocierea dintre infecţia parazitară menţionată şi leziunea glomerulară este citată doar în trecere în literatura de strictă specialitate nefrologică. Statistici efectuate de regulă în Statele Unite sau în Europa de Vest, zone cu prevalenţă redusă a bolii hidatice, au situat boala hidatică la coada şirului de cauze posibile ale unei glomerulonefrite. Preluarea acestor statistici în România (ţară cu incidenţă crescută a bolii hidatice), determină omiterea ei de regulă dintre ipotezele de diagnostic etiologic al unui sindrom glomerular şi neîncredere atunci când este luată în consideraţie.

Din acest motiv am considerat util să adăugăm la cele câteva prezentări de caz din literatură (1, 2, 3), un studiu retrospectiv care să verifice (cu toate limitele pe care le impune culegerea datelor în acest mod) asocierea boală hidatică - glomerulonefrită.

Studiul retrospectiv şi-a propus să identifice câţi dintre pacienţii :

- cu hidatidoză pulmonară spitalizaţi în Clinica de Pneumoftiziologie în intervalul 1986 -1991
- cu hidatidoză pulmonară sau hepatică spitalizaţi în Spitalul de Pediatrie în intervalul 1991 -1995
- cu hidatidoză hepatică spitalizaţi în Clinica a III - a Chirurgie în intervalul 1989 - 1994,

au prezentat şi semne de suferinţa glomerulară.

REZULTATE

În intervalele de timp menţionate au fost spitalizaţi cu boală hidatică hepatică sau pulmonară un număr de 338 pacienţi, 40 copii şi 298 adulţi.

La 13% dintre aceştia au fost decelate semne de suferinţă glomerulară (fig. 1). Acceptându-se limitele unui studiu retrospectiv pe o categorie de pacienţi (la care punctul de plecare nu a fost reprezentat de o suferinţă renală) au fost luate în consideraţie ca semne de glomerulonefrită : proteinuria la nivel nefrotic sau subnefrotic, ± hematuria macroscopică sau microscopică cu sediu glomerular (cilindri hematici prezenţi, hematii dismorfice, de dimensiuni reduse), ± hipertensiune arterială (HTA), ± retenţie azotată.

Lotul de pacienţi cu hidatidoză poate fi considerat format din trei subloturi : cel reprezentat de copii cu hidatidoză pulmonară sau/şi hepatică, cel reprezentat de adulţii cu chist hidatic hepatic şi al treilea sublot format din adulţii cu hidatidoză pulmonară (tabel I) (fig. 2).

Analizând datele, exprimate procentual (fig. 3), se poate afirma că la copiii cu hidatidoză, suferinţa glomerulară a fost mai puţin frecventă comparativ cu adulţii.

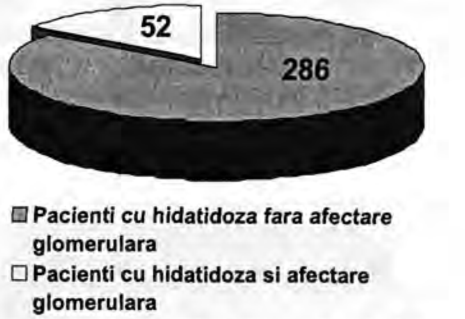


Fig. 1. Prezenţa afectării glomerulare în lotul de 338 de pacienţi cu hidatidoză

TABELUL I
Numărul de cazuri (copii şi adulţi) cu afectare glomerulară asociată bolii hidatice

	Total Nr. cazuri	**Cu afectare glomerulară Nr. cazuri**
Copii cu hidatidoză pulmonară sau hepatică	40	2
Adulţi cu hidatidoză hepatică	173	22
Adulţi cu hidatidoză pulmonară	125	28

Din punct de vedere al formei de expresie a suferinţei glomerulare şi al complicaţiilor (tabel II): nici unul dintre cei doi copii cu suferinţă glomerulară nu a prezentat HTA şi nici retenţie azotată, retenţia azotată a fost mai frecvent întâlnită la adulţii cu hidatidoză pulmonară, de asemenea hematuria. Numai trei adulţi, ambii cu hidatidoză hepatică au prezentat proteinurie nefrotică.

Comparând datele obţinute la adulţii cu cele două localizări ale hidatidozei (fig. 4), se observă că afectarea glomerulară a fost mai frecventă la cei cu afectare pulmonară.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Glomerulonefrita este "o prezenţă" asociată bolii hidatice atât la copil cât şi la adult, atât în hidatidoza pulmonară cât şi în cea hepatică. Probabil şi celelalte localizări ale chistului hidatic se pot asocia (complica) cu afectare glomerulară. Menţionăm un caz spitalizat în Clinica de Nefrologie, Iaşi cu chist hidatic de psoas şi sindrom nefrotic asociat. Mecanismul de agresare glomerulară este cel mai probabil imunologic prezenţa şi persistenţa parazitului fiind o sursă de antigene (5).

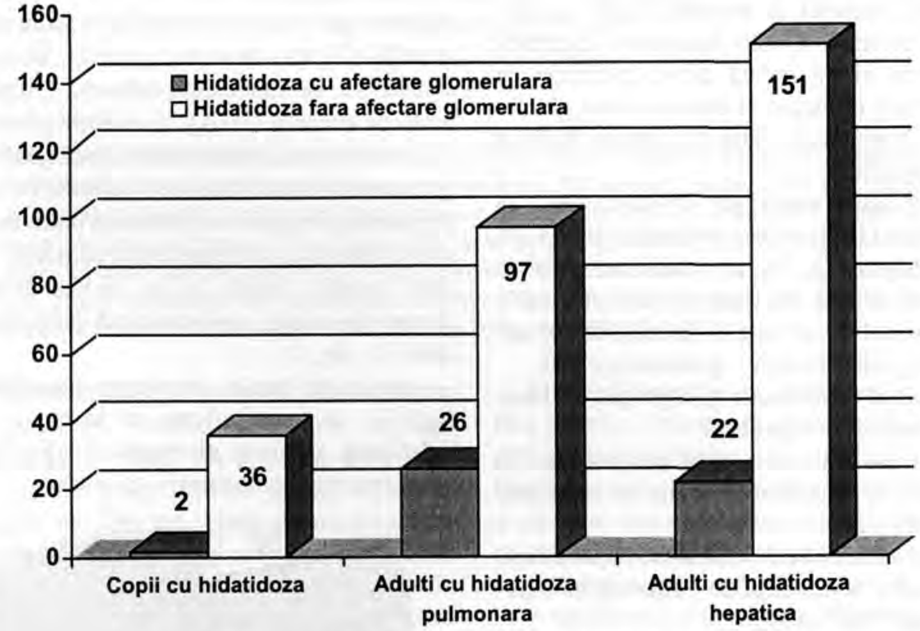


Fig.2. Prezenţa afectării glomerulare la pacienţii cu hidatidoză

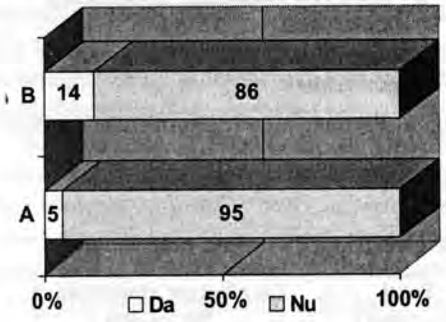


Fig.3. Afectarea glomerulară secundară hidatidozei comparativ la copii (A) şi la adulţi (B)

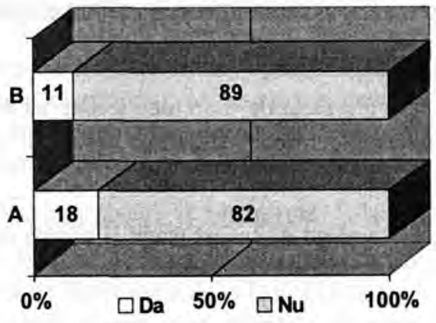


Fig. 4. Afectarea glomerulară secundară hidatidozei pulmonare (A), comparativ cu cea secundară hidatidozei hepatice (B)

TABELUL II

Manifestările de suferinţă glomerulară asociată bolii hidatice date comparative între copii şi adulţi

	Total pacienţi	Pacienţi cu proteinurie (%)	Pacienţi cu hematurie (%)	Pacienţi cu HTA (%)	Pacienţi cu retenţie azotată (%)
Copii cu hidatidoză	40	2(5%)	1(2,5%)	0(0%)	0(0%)
Adulţi cu hidatidoză	298	50(14%)	31(10,4%)	11(3,6%)	39(13,08%)
Adulţi cu hidatidoză hepatică	173	22(12,7%)	4(2,3%)	8(4,6%)	6(3,5%)
Adulţi cu hidatidoză pulmonară	125	28(22,4%)	27(21,6)	3(2,4%)	33(26,4%)

Complicaţiile glomerulonefritei (HTA, retenţia azotată) sunt în mod firesc mai frecvente la adult dată fiind probabilitatea evoluţiei mai de lungă durată a infecţiei parazitare până în momentul intervenţiei chirurgicale. Reprezentarea redusă a proteinuriei nefrotice în lotul studiat, are în opinia noastră următoarea explicaţie: sindromul nefrotic evoluând de regulă cu sindrom edematos şi complicaţii uneori dramatice, trece în prim plan. Pacientul este orientat către secţiile de nefrologie, de regulă fără diagnostic etiologic. Proteinuriile subnefrotice, frecvent fără expresie clinică sau însoţite de manifestări nespecifice, evoluează în spatele hidatidozei. Există autori care pledează pentru tratament antiparazitar postchirurgical în scopul vindecării glomerulonefriei (3). Considerăm importantă (cel puţin din acest motiv), identificarea suferinţelor glomerulare ce însoţesc adeseori boala hidatică.

BIBLIOGRAFIE

1. Covic A., Mititiuc I., Căruntu L., Goldsmith D.J.A., Reversible nephrotic syndrome due to mesangiocapillary glomerulonephritis secondary to hepatic hydatid disease, *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11 (10), 2074 - 2076
2. Edelweiss M.I., Hepatic hidatidosis with glomerular involvement, *Rev Assoc Med Bras*, 1992, 38 (1), 31-32.
3. Gelman R., Brook G., Green J., Ben-Itzhak O., Nakhoul F., Minimal change glomerulonephritis associated with hydatid disease, *Clin Nephrol*, 2000, 53 (2), 152-155.
4. Orth S.R., Ritz E., The nephrotic syndrome, *N Engl J Med*, 1998, 338 (17), 1202-1211.
5. Verroust P.J., Circulating immune complexes and C3d in human parasitosis, *Kidney Int*, 1979, 16 (1), 9-14.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

MECANISMELE PATOGENICE ALE TULBURĂRILOR DE GLICOREGLARE ÎN HEPATOPATIILE CRONICE CU VIRUS B ŞI C

Crînguţa Paraschiv[1], Mariana Graur[2], Gina Butnariu[2], B.Mihai[2], Dana Constantinescu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Clinica a V-a Medicală, Geriatrie şi Gerontologie
Facultatea de Medicină
2 Clinica de Diabet, Nutriţie şi Boli de Metabolism
3 Disciplina de Imunologie

THE PATHOLOGICAL MECHANISMS OF GLYCOREGULATION DISTURBANCES IN CHRONIC HEPATITIS B AND C (Abstract) : Despite the abundance of reports concerning the increased frequency of diabetes and impaired glucose tolerance in chronic liver diseases, the mechanisms underlying this phenomenon have not been resolved. 30 patients with hepatitis C virus (HCV) infection and 17 with hepatitis B virus (HBV) infection who showed an altered responds to a standard oral glucose tolerance test were investigated in order to evaluate their pancreatic- endocrine features. We have also evaluated 40 patients (20 with HCV infection and 20 with HCB infection) who developed diabetes after diagnosis of liver disease. Patients with HBV infection showed signs of enhanced insulin resistance but overt diabetes develops in those who, in addition to insulin insensitivity, have a relative defect of insulin secretion. In patients with HCV infection the significantly lower plasma insulin and C- peptide levels suggest that impairment of insulin secretion is the main mechanism leading to both glucose intolerance and overt diabetes. **Key words**: CHRONIC LIVER DISEASES, DIABETES, IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE, INSULIN RESISTANCE, INSULIN SECRETION

Deşi majoritatea autorilor raportează o incidenţă crescută a diabetului zaharat la pacienţii cu hepatopatii cronice, mecanismele fiziopatologice implicate în apariţia tulburărilor de glicoreglare la pacienţii cu hepatopatii reprezintă în continuare un motiv de dezbatere : multe studii demonstrează hiperinsulinemie periferică asociată cu insulinorezistenţă (2), altele constată un defect de secreţie a insulinei (4,5), iar altele susţin că atât insulinorezistenţa cât şi o hiposecreţie relativă de insulină sunt determinante importante ale gradului de toleranţă la glucoza (3).

Studiul de faţă îşi propune să evalueze funcţia pancreasului endocrin la pacienţii cu hepatopatii cronice şi să cerceteze existenţa unei posibile corelaţii între etiologia hepatopatiei şi mecanismele implicate în apariţia tulburărilor de glicoreglare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru realizarea obiectivului propus am efectuat un studiu prospectiv care a inclus pacienţii cu hepatopatii cronice internaţi în perioada 1996-2000 în Clinicile a II-a şi a V-a Medicale şi în Clinica de Diabet, Nutriţie şi Boli de Metabolism ale UMF Iaşi. Dintre aceşti pacienţi au fost apoi selectaţi doar cei care au fost diagnosticaţi cu hepatopatii cronice cu virus hepatitic B (VHB) sau C (VHC) şi care au dezvoltat ulterior un răspuns alterat la testul de toleranţă la glucoză orală (TTGO) sau diabet zaharat clinic manifest.

Diagnosticul de hepatopatie cronică s-a realizat pe baza examenului clinic şi a explorărilor biochimice şi morfologice(ecografie abdominală, explorare radioizotopică hepatosplenică, puncţie, biopsie hepatică- la un număr redus de cazuri, examen radiologic baritat al esofagului). Pentru a stabili diagnosticul etiologic la toţi pacienţii am cercetat, cu ajutorul unei metode imunoenzimatice de generaţia a II-a, prezenţa anticorpilor anti virus hepatitic C (testul ACCESS HCV Ab- Beckman) şi a antigenului HBs (testul ACCESS Ag HBs- Beckman). Au fost eliminaţi din studiu pacienţii care prezentau ciroză hepatică decompensată, hepatopatie cronică de altă etiologie decât cea virală sau cei care aveau hepatopatie mixtă virală şi toxică, precum şi toţi pacienţii care prezentau diverse condiţii care predispun la hiperglicemie : tratament cu corticosteroizi, interferon, hidroclorotiazide, betablocante, contraceptive orale estroprogestative, endocrinopatii, disfuncţie pancreatică exocrină sau infecţii acute.

Diagnosticul de diabet zaharat a fost afirmat folosind drept unic criteriu valori ale glicemiei a jeun > 126mg% în cel puţin două ocazii diferite. TTGO s-a efectuat la pacienţii cu hepatopatii cronice cu valori ale glicemiei bazale < 126mg% ; pacienţii care au prezentat la două ore după ingestia de glucoză valori ale glicemiei cuprinse între 140 şi 200mg% au fost încadraţi în grupul celor cu toleranţă scăzută la glucoză, iar cei la care s-au obţinut valori mai mari de 200mg% au fost diagnosticaţi cu diabet zaharat.

Pentru a cerceta mecanismele patogenice implicate în apariţia tulburărilor de glicoreglare, din numărul total de pacienţi cu afectare hepatică care au prezentat un răspuns alterat la TTGO am selectat, astfel încât să nu existe diferenţe în ceea ce priveşte vârsta, sexul şi parametrii biochimici ai funcţiei hepatice, 47 pacienţi, 30 cu hepatopatie cronică cu VHC şi 17 cu hepatopatie cronică cu VHB. La aceşti pacienţi am repetat TTGO, de această dată realizând concomitent determinarea insulinemiei a jeun, la 1oră şi la 2 ore după ingestia de glucoză şi de asemenea, la un număr de 25 de pacienţi (15 cu VHC şi 10 cu VHB) am dozat a jeun peptidul C.

Nivelele serice ale insulinemiei s-au determinat cu ajutorul testului ACCESS Ultrasensitive Insulin- Pasteur Sanofi Diagnostics, care utilizează o tehnică imunologică chemiluminescentă cu particule magnetice. Valorile normale sunt cuprinse între 1,9 şi 23 mU/ml.

Peptidul C şi insulina sunt secretate în cantităţi echimolare de către celulele beta pancreatice, astfel încât dozarea peptidului C permite cuantificarea secreţiei de insulină, prezentând în plus şi o serie de avantaje. Astfel, peptidului C având timpul de înjumătăţire în circulaţie de 2-5 ori mai lung decât al insulinei, este un indicator mai stabil al secreţiei de insulină. Fiind inert din punct de vedere metabolic nivelele peptidului C în sângele periferic sunt de 5-6 ori mai ridicate decât cele de insulină şi în plus, sunt independente de insulina exogenă. Un alt avantaj îl constituie faptul că deşi peptidului C este secretat în cantitate echimolară cu insulina, nu este degradat semnificativ de către ficat, astfel încât în afectarea hepatică pepetidul C reprezintă un indicator mai fidel al secreţiei de insulină [1], iar un raport scăzut a jeun PC/I în sângele periferic indică o diminuare a degradării hepatice a insulinei. Determinarea peptidului C s-a realizat cu ajutorul trusei ELISA-PEPTID C furnizată de IBL Hamburg. Valorile normale ale peptidului C a jeun sunt cuprinse între 0,66 şi 3,2ng/ml.

Dintre pacienţii cu afectare hepatică care prezentau concomitent diabet zaharat non-insulinodependent au fost selectaţi 20 de pacienţi cu hepatopatie cronică cu VHC şi 20 de pacienţi cu hepatopatie cronică cu VHB, astfel încât să nu existe diferenţe privind vârsta, sexul sau gradul afectării hepatice. La aceşti pacienţi s-au cercetat nivelele serice ale insulinemiei şi peptidului C a jeun, folosind aceleaşi truse ca mai sus.

REZULTATE

Analiza parametrilor care evidențiază funcția pancreasului endocrin la pacienții cu hepatopatii cronice cu VHC și VHB cu răspuns alterat la TTGO relevă următoarele (tabelul 1).

1. Valori medii ale glicemiei a jeun normale în ambele cazuri ;
2. Hiperinsulinemie a jeun cu valori mult mai ridicate în cazul pacienților cu VHB față de cei cu VHC ;
3. Valori medii ale peptidului C crescute la pacienții cu VHB și normale la cei cu VHC ;

Raportul PC/I, ca marker indirect al degradării hepatice a insulinei, a fost scăzut în ambele cazuri fără diferențe semnificative. Concentrațiile periferice de proinsulină ar putea afecta raportul PC/I datorită reacției încrucișate atât cu insulina imunoreactivă cât și cu peptidul C, dar o serie de autori au raportat că nivelurile periferice de proinsulină sunt în general reduse comparativ cu cele de insulină la pacienții cu hepatopatii cronice. Din acest motiv contribuția proinsulinei plasmatice la scăderea raportului PC/I la bolnavii cu hepatopatii cronice este considerată neglijabilă. După administrarea de glucoză ciroticii cu VHC prezintă hiperglicemie mai importantă și o creștere întârziată și de mică amplitudine a insulinemiei comparativ cu pacienții cu VHB. Prin urmare, în ambele cazuri există insulinorezistență (valorile normale ale glicemiei bazale asociate cu valori ridicate ale insulinemiei a jeun), dar aceasta este mai importantă în cazul pacienților cu VHB. Deși cele două grupe de pacienți au prezentat în aceeași măsură o reducere a extracției hepatice a insulinei (raport PC/I scăzut), valorile mult mai ridicate ale insulinemiei plasmatice a jeun alături de valorile crescute ale peptidului C la pacienții infectați cu VHB față de cei cu VHC relevă o secreție bazală ridicată de insulină, în încercarea de a compensa insulinorezistența. După stimularea cu glucoză orală, pacienții cu VHB prezintă valori semnificativ mai ridicate ale insulinemiei comparativ cu pacienții cu hepatopatie cronică cu VHC. Aceștia din urmă prezintă a jeun valori normale ale peptidului C deci, secreție insulinică bazală normală, dar în timpul TTGO se constată o creștere întârziată și de mică amplitudine a insulinemiei plasmatice (fig. 1 și fig. 2).

TABELUL I

Explorarea funcției pancreasului endocrin la pacienții cu hepatopatii cronice și răspuns alterat la TTGO

Parametrul	Pacienți cu hepatopatie VHC	Pacienți cu hepatopatie VHB	p
glicemie mg%	108,5 ± 1,3	102,3 ± 4,8	NS
insulinemie μU/ml	23,1 ± 2,69	34,5 ± 10,8	< 0,05
Peptid C ng/ml	2,05 ± 0,21	3,38 ± 1,48	< 0,05
PC/I	0,08	0,09	NS

TABELUL II

Explorarea funcției pancreasului endocrin la pacienții cu hepatopatii cronice și diabet zaharat clinic manifest

Parametrul	Pacienți cu hepatopatie VHC	Pacienți cu hepatopatie VHB	p
Glicemie mg%	128,3 ± 5,2	158 ± 7,1	NS
Insulinemie μU/ml	10,2 ± 1,69	20,8 ± 3,8	< 0,05
Peptid C ng/ml	0,7 ± 0,08	1,56 ± 0,28	< 0,05
PC/I	0,068	0,075	NS

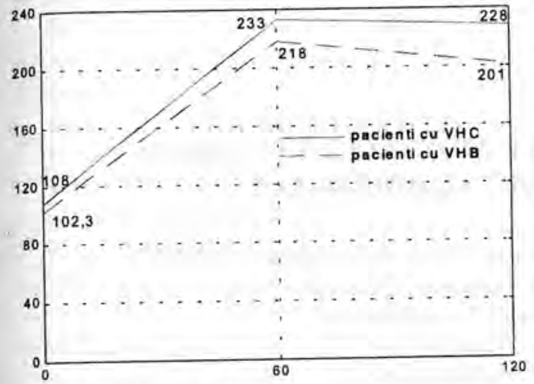


Fig. 1. Valorile glicemiei în timpul TTGO la pacienții cu hepatopatie

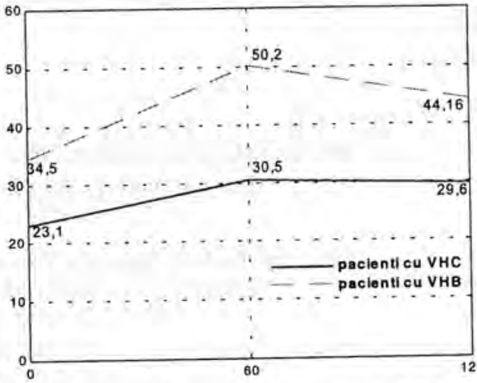


Fig. 2. Valorile insulinei în timpul TTGO la pacienții cu hepatopatie

Pentru a cerceta dacă evoluția către DZ clinic manifest la pacienții cu hepatopatii se datorează agravării insulinorezistenței, diminuării insulinorezistenței sau ambelor, am cercetat nivelurile insulinemiei și peptidului C a jeun la un număr de 20 diabetici cu hepatopatie cronică cu VHB selectați astfel încât să nu existe diferențe privind vârsta, sexul sau gradul afectării hepatice. Analizând datele prezentate în tabelul 4.43 constatăm că diabeticii cu hepatopatie prezintă hiperglicemie a jeun fără diferențe semnificative între pacienții cu infecție cu VHC și cei cu VHB, alături de valori mai reduse ale insulinemiei a jeun în comparație cu omologii lor care prezentau doar alterarea toleranței la glucoză. Deși atât diabeticii cu VHC cât și cei cu VHB au prezentat valori ale insulinemiei în limite normale, valorile au fost semnificativ mai ridicate în ultimul caz. În plus, valorile aparent normale ale peptidului C în condițiile hiperglicemiei a jeun la pacienții cu VHB reflectă asocierea la insulinorezistență a unui defect relativ de secreție a insulinei.

Diabeticii cu VHC prezintă în condițiile unei glicemii a jeun crescute valori mai scăzute ale peptidului C aflate la limita inferioară a normalului ceea ce indică o carență mai importantă de insulină.

CONCLUZII

1. În stadiile inițiale ale hepatopatiei cu VHB cu alterarea toleranței la glucoză există insulinorezistență periferică cu hiperinsulinemie posibil determinată de reducerea degradării hepatice a insulinei, în timp ce diabetul zaharat apare atunci când la insensibilitatea la insulină se adaugă afectarea insulinosecreției ;
2. În schimb, la pacienții cu hepatopatie cu VHC, în determinismul tulburărilor de glicoreglare intervine ca mecanism principal scăderea secreției de insulină, insulinorezistența, deși prezentă, având o importanță mai redusă.

BIBLIOGRAFIE

1. Kruszynska Y.T., Ghatei M., Bloom S.R. et al., Insulin secretion, glucagon-like peptide-I and gastricinhibitory polypeptide after oral glucose in cirrhosis, *Hepatol*, 1993, 18, 270A.
2. Letiexhe M.R., Scheen A.J., Bastens B. et al., Mechanisms of hyperinsulinism and impaired glucose tolerance in liver cirrhosis, *Gastroenterol*, 1993, 104 (4), A938.
3. Petrides A.S., Vogt C., Schulze-Berge D. et al., Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis, *Hepatol*, 1994, 19 (3), 616-627.
4. Sâmpelean D., Motocu M., Low insulin secretion in decompensated liver cirrhosis with diabetes mellitus, *Rev Rom Med Int*, 1993, 31 (4), 265-269.
5. Yoshida T., Ninomiya et al., Glucagon and Insulin Metabolism in Cirrhotic Patients, *Hepato-Gastroenterol*, 1998, 45, 468-470.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

BENEFICIILE TERAPIEI CU MONTELUKAST SODIC ÎN ASTMUL BRONŞIC AL ADULTULUI

Antigona Trofor[1], Gabriela Rascarachi[2], Elena Popa[2], Irina Chiseliţă[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Clinica de Pneumologie
2 Spitalul Clinic de Pneumologie

CLINICAL BENEFITS OF MONTELUKAST SODIC TREATEMENT IN CHRONIC ADULT'S ASTHMA (Abstract) This paper presents the results of Montelukast sodic therapy in 16 asthmatic patients, in a prospective study. Montelukast sodic was given in severe chronic asthma treated by inhaled or systemic steroids before. Patients were followed up for three months regarding: clinical symptoms, respiratory function (FEV), blood and sputum eozinophyls. Short term therapy showed a great improvement in day and night symptoms, a reduction of sputum and blood eozinophyls and an increased FEV. Long term therapy could be protective for asthma exacerbations and will provide constant good life quality of asthmatics.
KEY WORDS : CHRONIC ASTHMA, EOZINOPHYLS, FEV.

INTRODUCERE

Inflamaţia bronşică este considerată cauza modificărilor de flux aerian şi a simptomelor din astmul bronşic ; astmul este asociat şi cu creşteri ale eozinofilelor în căile aeriene, sânge şi ţesutul pulmonar, corelat cu gradul de severitate al bolii. (1) Activate de acţiunea a diverşi stimuli, eozinofilele declanşează inflamaţia din astm, eliberând produşi toxici : radicali de oxigen, proteine bazice, citokine şi cystenil-leukotriene. (4) Inhibarea sintezei leukotrienelor scade eozinofilia aeriană la pacienţii astmatici ; Montelukast reprezintă un antagonist specific, potent oral, al receptorilor pentru cystenil-leukotriene şi reduce semnificativ eozinofilia sangvină. (3)

OBIECTIV

Evaluarea clinică şi a calităţii vieţii în urma administrării orale de Montelukast sodic (ML), la pacienţii adulţi, diagnosticaţi cu astm bronşic cronic.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiu clinic randomizat pe un lot de 16 pacienţi adulţi, diagnosticaţi cu astm bronşic cronic, stabil, aflaţi în evidenţa clinicii de cel puţin 1 an de zile.

Pacienţii au fost urmăriţi timp de 3 luni în clinică, în cadrul unui program de tratament cu preparatul Singulair (Montelukast sodic produs de Merck Sharpe & Dohme - MSD). Ei au primit terapie cu Montelukast sodic 10 mg/zi.

Randomizarea s-a efectuat prin selectarea acelor pacienţi din cazuistica clinicii cunoscuţi cu astm bronşic confirmat de cel puţin un an de zile, cooperanţi, capabili să suporte costul medicaţiei în regim compensat timp de două săptămâni pe lună.

Criteriile de includere au cuprins pacienţi cu următoarele caracteristici :

- crize de astm induse de alergeni (2 cazuri)
- bronhoconstricţie de efort (3 cazuri)

- pacienţi simptomatici care folosesc doze mari de beta - 2 agonişti (4 cazuri)
- pacienţi cu astm moderat persistent (3 cazuri)
- pacienţi simptomatici în tratament cu corticoizi (8 cazuri).

Criteriile de excludere au constat în :

- pacienţi necooperanţi
- hipersensibilitate la Montelukast
- alte afecţiuni dispneizante : BPOC, bronşiolită, diskinezie de corzi vocale.

Au fost monitorizaţi următorii parametri :

- simptomele clinice : s-a monitorizat frecvenţa simptomelor diurne şi a trezirilor nocturne (continue, de câteva ori pe săptămână sau maxim o dată pe săptămână), la momentul iniţial (T0) şi apoi lunar (la T1, T2, T3)
- calitatea vieţii (2) a fost apreciată după o scală corespunzătoare chestionarului inclus în tabelul I
- funcţia pulmonară apreciată după FEV (forced expiratory volume)
- eozinofilia sanguină (exprimată procentual în formula leucocitară) şi în spută (exprimată în număr de elemente/ 100 câmpuri).
- necesarul de beta 2 agonişti (număr de puff-uri de bronhodilatatoare cu durată scurtă şi lungă de acţiune administrate pe zi)
- modificările survenite în terapia curentă după administrarea de Montelukast sodic (medicaţia folosită înainte şi după cele trei luni de tratament cu ML).

Toţi acesti parametri au fost apreciaţi prin vizite lunare pe parcursul a trei luni.

REZULTATE

Lotul studiat a fost constituit din 16 pacienţi - 10 femei si 6 bărbaţi cu vârsta medie de 50 ani.

Bilanţul clinic a cuprins : aprecierea calităţii vieţii (vezi tabelul I), simptomele diurne (vezi tabelul II), trezirile nocturne (tabelul III) şi numărul de zile în care pacientul a prezentat exacerbări ale simptomatologiei în decurs de o lună (vezi fig. 1).

După completarea chestionarului pacienţii au fost rugaţi să-şi evalueze propria stare de sănătate înainte şi după tratament prin două opţiuni : afectată şi excelentă.

Dacă la începutul tratamentului 13 pacienţi au apreciat ca afectată calitatea vieţii lor şi doar 3 pacienţi au considerat-o excelentă, după trei luni de terapie cu Montelukast sodic raportul s-a inversat : 2 pacienţi scor 1 şi 14 pacienţi scor 5.

Se observă reducerea numărului de pacienţi cu simptome continui (6 pacienţi la includerea în studiu), şi de câteva ori pe săptămână (8 pacienţi la T0). După trei luni

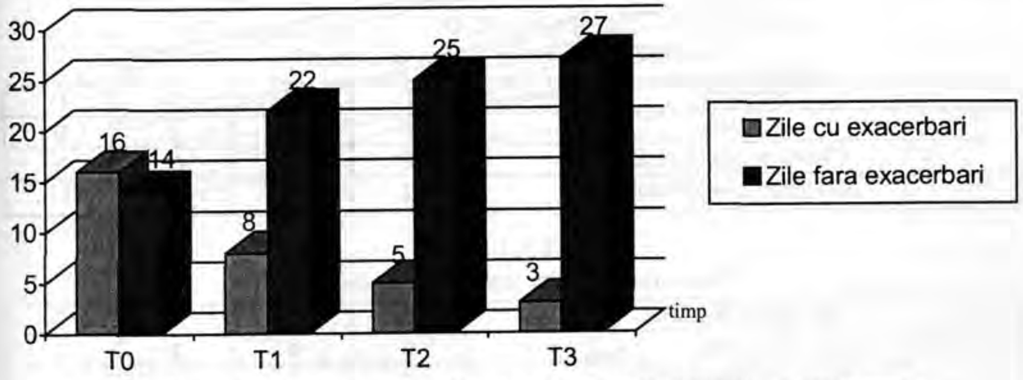


Fig. 1. Frecvenţa zilelor cu exacerbări ale simptomatologiei/lună - valoarea medie.

TABELUL I

Chestionar de apreciere a calităţii vieţii

Întrebare		Înainte de tratament	După tratament
V-aţi mai simţit stânjenit/stânjenită de boala dumneavoastră de la ultima vizită?	tot timpul	4	0
	des	5	2
	o dată	4	10
	niciodată	3	4
V-aţi simţit obosit/obosită în ultima vreme datorită bolii d-voastră?	tot timpul	6	2
	des	3	0
	o dată	5	8
	niciodată	2	6
V-a mai îngrijorat boala d-voastră în ultima vreme?	tot timpul	5	0
	des	6	0
	o dată	5	8
	niciodată	0	8
Aţi desfăşurat activităţi zilnice la fel şi în acelaşi ritm cu ceilalţi?	deloc	5	1
	mediocru	6	9
	la fel ca ceilalţi	5	6
Cum respiraţi după începerea tratamentului cu Singulair faţă de perioada anterioară acestui tratament?	la fel	2	1
	mai bine	8	4
	mai bine ca niciodată	6	11
Cât de repede aţi simţit o îmbunătăţire după începerea tratamentului cu Singulair?	după o săptămână	8	-
	după câteva zile	7	-
	după prima administrare	1	-
Consideraţi că efectul favorabil al Singulair depăşeşte efectul altor medicamente folosite anterior?	da	10	14
	nu	6	2
Simţiţi că trebuie să continuaţi tratamentul cu Singulair?	da	12	16
	nu	4	0

TABELUL II

Frecvenţa simptomelor *diurne* (nr. cazuri)

Simptome	T_0	T_1	T_2	T_3
Continue	6	5	2	0
Câteva ori/săptămână	8	6	6	5
Maximum 1/săptămână	2	5	8	11

TABELUL III

Frecvenţa trezirilor nocturne (nr. cazuri)

Nr. treziri nocturne	T_0	T_1	T_2	T_3
Continue	6	4	2	1
Citeva ori/săptămână	7	7	4	3
Maximum 1/săptămână	3	5	10	12

de tratament, majoritatea pacienţilor (68.75%) au descris simptome de astm maxim o dată pe săptămână.

Şi în privinţa simptomelor nocturne efectele terapiei cu Montelukast au convertit 75% dintre pacienţi la treziri nocturne maxim o dată pe săptămână.

Dacă iniţial pacienţii au prezentat în medie 16 zile pe lună cu exacerbări ale simptomatologiei respiratorii, după trei luni de tratament cu Montelukast numărul acestor zile s-a redus la 3 din 30.

Evoluţia funcţiei pulmonare sub tratament, evaluată prin volumul expirator forţat maxim pe secundă (forced expiratory volume - FEV) este reprezentată în fig. 2.

Creşterile FEV au fost semnificative în 2 cazuri (în medie cu 67%) şi lente la ceilalţi 12 pacienţi, dar constant menţinute pe parcursul tratamentului.

Modificările eozinofiliei sanguine pe parcursul tratamentului sunt redate în fig. 3.

S-a constatat reducerea eozinofiliei din sânge cu 32% după cele 3 luni de tratament cu Montelukast sodic.

Procentul de eozinofile din spută s-a redus cu 25% sub tratament cu ML (vezi fig 4).

În privinţa utilizării de β2 agonişti la momentul includerii în studiu distribuţia a fost următoarea: 8 pacienţi foloseau β2 agonişti cu durată scurtă de acţiune, alţi 6 β2 agonişti cu durată lungă de acţiune şi doi dintre ei apelau la ambele tipuri de medicaţie. La sfârşitul perioadei de tratament cu ML situaţia s-a modificat: 3 pacienţi mai foloseau β2 agonişti cu durată lungă de acţiune, iar ceilalţi 13 apelau la această medicaţie ocazional.

DISCUŢII

Deşi limitată la numai 16 observaţii clinice, experienţa cu preparatul Singulair în tratamentul astmului bronşic, poate fi considerată coerentă, deoarece pacienţii au fost selectaţi din cazuistica clinicii conform unor criterii unitare de includere, având un istoric de astm şi o evoluţie a bolii bine cunoscute.

MONTELUKAST a crescut calitatea vieţii (apreciată ca excelentă pe scala corespunzătoare chestionarului din tabelul I la

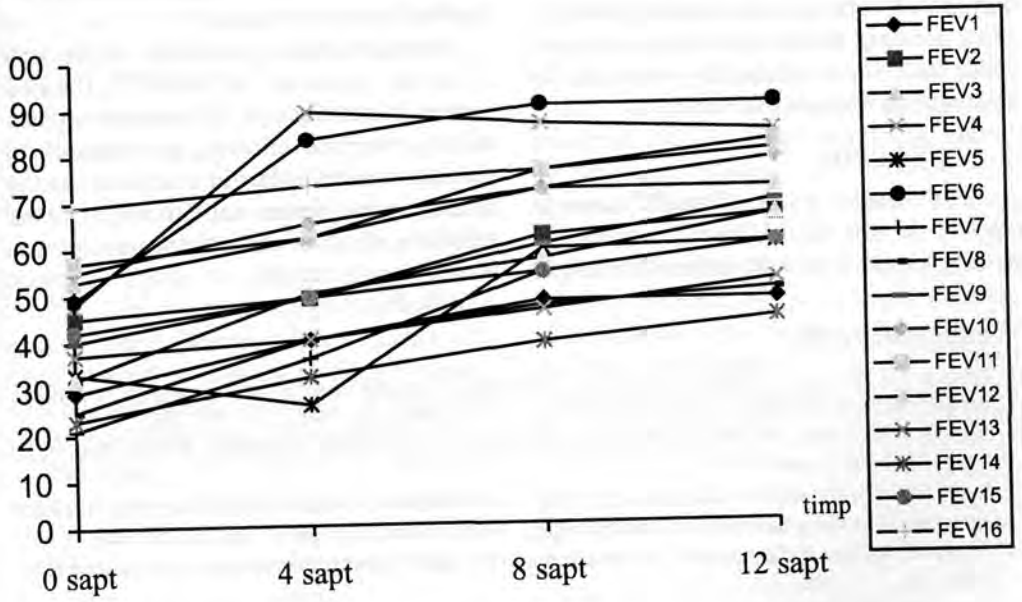


Fig. 2. Evaluarea funcţiei pulmonare după FEV

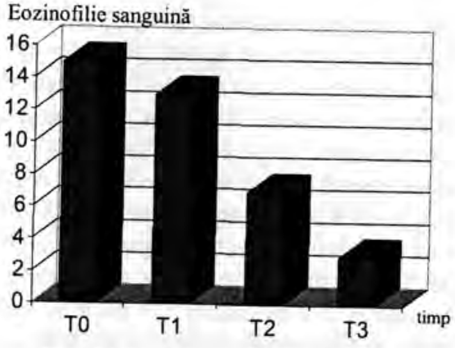


Fig. 3. Evoluţia eozinofiliei sanguine sub tratamentul cu ML

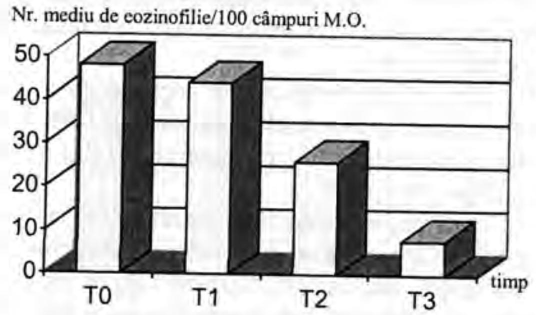


Fig. 4. Evolutia eozinofiliei din spută sub tratament cu ML

68% din pacienţi), a crescut toleranţa la efort (5) (74% dintre pacienţi au putut efectua activităţi zilnice cu grad ridicat de efort fără a prezenta dispnee) şi a determinat reducerea importantă a inflamaţiei eozinofilice (cu 32% în sânge şi 25% în spută). Ameliorarea clinică a precedat reducerea inflamaţiei eozinofilice aeriene şi ameliorarea funcţiei respiratorii. (Excepţie : 1 caz - relatează ameliorarea clinică după prima administrare de Singulair).

S-a înregistrat şi un caz (la o pacientă cu astm bronşic la aspirină) de hipersensibilitate la Singulair, ceea ce a contraindicat administrarea acestuia deşi astmul la aspirină constituie una dintre indicaţiile principale de tratament cu Montelukast sodic.

CONCLUZII

Administrarea a 1 tb (10 mg)/zi, seara la culcare, de MONTELUKAST, la pacienţii cu astm bronşic a dovedit un beneficiu clinic net în privinţa : reducerii trezirilor nocturne, scăderii frecvenţei simptomelor diurne, ameliorării calitaţii vieţii, reducerii necesarului de corticoterapie sistemică, dar şi inhalatorie, reducerii consumului exagerat de beta 2 agonişti, reducerii eozinofiliei în spută (cu 25%) şi în sângele periferic (cu 32%) şi creşterii complianţei la tratament.

Nu s-au raportat efecte adverse majore, iar reducerea eozinofiliei sangvine şi în spută a fost superioară comparativ cu cea obţinută de alte clase de medicamente folosite în tratamentul astmului bronşic.

Rezultatele celor 16 observaţii clinice după 3 luni de tratament cu MONTELUKAST sugerează că terapia pe termen lung ar putea oferi o protecţie eficientă şi constantă în privinţa exacerbărilor din astmul bronşic şi ar asigura menţinerea calităţii vieţii, cu un beneficiu clinic evident în tratamentul astmului bronşic cronic.

BIBLIOGRAFIE

1. Barnes N., Wei L.X., Reiss T.F. *et al.*, Analysis of montelukast in mild persistent asthmatic patients with near-normal lung function, *Respiratory Medicine*, 2001, 95, 379-386.
2. Juniper EF, Guyant GH, Ferrie PJ et al. , Measuring quality of life in asthma, *Am Rev Respir Dis* 1993, 147, 832-838.
3. Reiss TF, Chervinski P, Dockhorn RJ *et al.*, Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med*, 1998, 158, 1213-1220.
4. Smith H, Asthma, inflammation, eosinophyls and bronchial hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 1992, 22, 187-197.
5. Teeter JG, Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics, *CHEST*, 2000, vol. 113, 272-277.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

CONTRIBUŢIA SCINTIGRAFIEI ESOFAGIENE SECVENŢIALE ÎN DIAGNOSTICUL ACALAZIEI CARDIEI

Mărioara Stan[1], G. Bălan[1], Maria Rusu[2], Irina Ciortescu[1], Florentina Popa[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Medicală II Gastroenterologie
Spitalul „Sf. Spiridon" Iaşi
2 Laboratorul de Medicină Nucleară

SEQUENTIAL ESOPHAGEAL SCINTIGRAPHY CONTRIBUTION ON CARDIA ACHALASIA DIAGNOSIS (Abstract) : Achalasia is a motility disorder described in 1674 by Willis. It has a small incidence in the general population. The main simptom is dysphagia. The golden standard for diagnosis is esophageal manometry. Esophageal scintigraphy is a non-invasive method of exploration : the technique is simple, it lasts five minutes and is more sensitive than the radiologic exam. The esophageal scintigraphy was made in the Nuclear Medicine Laboratory of the Sf. Spiridon Hospital using a gamma scann Diacam - Siemens. The parameters measured with esophageal scintigraphy are : esophageal transit time, residuary radioactivity. Our study included a number of 37 patients with achalasia with agest between 16 and 80 years (the average - 47, 3 years). Our conclusions are the same with the data from literature. **Key words** : ACHALASIA, CARDIA, ESOPHAGEAL SCINTIGRAPHY

Acalazia cardiei, tulburare de motilitate esofagiană primară, descrisă din 1674 de către Willis, are o incidenţă mică în populaţia generală (1/200.000).

Este cea mai bine definită boală de motilitate esofagiană, caracterizată prin lipsa de relaxare completă a sfincterului esofagian inferior, hiperton sau normal, prin absenţa undelor peristaltice la nivelul treimii inferioare a corpului esofagian.

Clinic se caracterizează prin disfagie progresivă pentru alimente solide şi lichide, asociată cu stază esofagiană şi dilatare progresivă a esofagului, care în timp, va determina simptomatologia bolii şi complicaţiile ei.

Examenul clinic obiectiv al esofagului fiind prea puţin edificator, examenul de laborator rămâne definitoriu în patologia acestuia.

Scintigrafia esofagiană secvenţială este o metodă de explorare neinvazivă care foloseşte camera de scintilaţie pentru detectarea transmisiilor radiaţiilor gamma emise de radionuclizi administraţi per oral. Tehnica este simplă, durează 5 minute, este mai sensibilă decât examenul radiologic.

Explorarea izotopică a tranzitului esofagian a fost posibilă prin prezenţa gamma camerei DIACAM-SIEMENS în Laboratorul de Medicină Nucleară al Spitalului „Sf. Spiridon" Iaşi. Metodă de diagnostic simplă şi confortabilă pentru pacient, cu iradiere neglijabilă (mult sub cea radiologică), oferă rezultate cuantificabile, reproductibile, sensibil apropiate ca valoare diagnostică de motilitatea esofagiană.

Scintigrafia esofagiană secvenţială apreciază tranzitul esofagian în timp şi evaluează eficacitatea mecanismului de clearence esofagian (fig. 1). Este folosită îndeosebi pentru aprecierea funcţiei motorii esofagiene. Sub aspect tehnic metoda este simplă, se desfăşoară în condiţii fiziologice, uşor de repetat la acelaşi bolnav, cost redus. Principiul metodei constă în tehnica deglutiţiei unice.

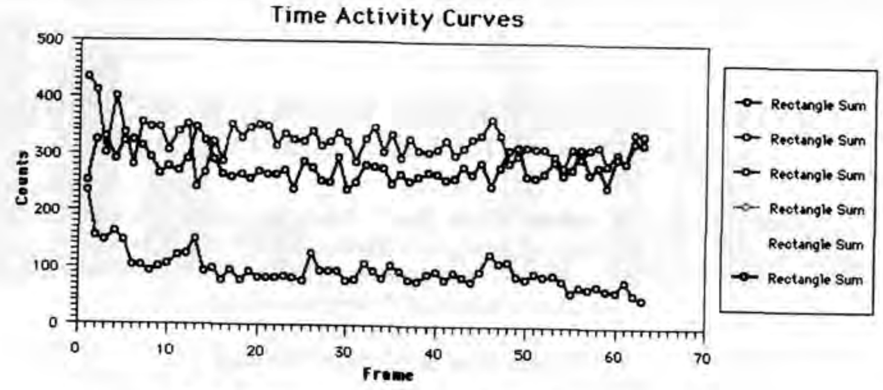


Fig. 1. Aspect scintigrafic în acalazia cardiei

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul cuprinde un număr de 37 bolnavi cu acalazia cardiei cu vârste cuprinse între 16-80 ani (media 47,3 ani) raportat la un lot martor format din 10 subiecţi cu vârste cuprinse între 22-65 ani (media 38,8 ani), care nu au prezentat simptome digestive, diabet zaharat, intervenţii chirurgicale pe esofag, boli de colagen şi care au acceptat să participe la studiu. Ne-am propus să evaluăm aportul scintigrafiei esofagiene secvenţiale la bolnavii cu acalazia cardiei.

Tehnică. Dimineaţa pe nemâncate, detectorul camerei de scintilaţie este plasat în dreptul bolnavului, astfel încât, să cuprindă traiectul esofagului de la cartilajul cricoid până la apendicele xifoid. Înainte de administrarea produsului radiofarmaceutic, se plasează markerul radioactiv în dreptul cartilajului cricoid pentru a înregistra poziţia sfincterului esofagian superior (SES). Se instilează apoi, în cavitatea bucală un produs radiofarmaceutic neabsorbabil, Tc^{99m} sulfcoloid, în cantitate de 0,5-1mCi, diluat în 10ml ser fiziologic, la temperatura camerei. La comandă, bolnavul înghite brusc conţinutul bucal prin tehnica „deglutiţiei unice", completat prin înghiţituri uscate, la 30 secunde interval, timp de 2 minute.

Din momentul deglutiţiei, se înregistrează, prin scintigrafie secvenţială, cu 2 imagini pe secundă, dinamica bolusului alimentar marcat, la nivelul traiectului esofagian, pe o durată de minimum 2 minute. Capătul superior al esofagului este marcat de markerul cricoidian, iar cel inferior de poziţia izotopului ajuns în fundusul gastric.

Prelucrarea informaţiilor pe calculator se efectuează la nivelul „zonelor de interes" : esofagul global, segmentul esofagian proximal (E1), mijlociu (E2) şi distal (E3).

Curbele obţinute ne permit:

- calcularea timpului de tranzit esofagian global şi a timpului de tranzit segmentar (E1, E2, E3);
- radioactivitatea reziduală;
- existenţa refluxului esofagian.

Evaluarea scintigrafică secvenţială s-a făcut la toţi bolnavii prin tehnica descrisă anterior, dar corectată din cauza timpului prelungit de urmărire al bolnavilor; s-au determinat la fiecare bolnav 2 faze:

- în faza I s-au înregistrat 40 de imagini (câte 1/sec.);
- în faza a II-a câte o imagine la 2 minute interval, până s-a obţinut sau nu, golirea esofagului.

REZULTATE

A. Lotul martor

Tranzitul esofagian cu Tc^{99m} sulfcoloid la subiecţii sănătoşi, folosind tehnica deglutiţiei unice, urmărit timp de două minute a notat un timp mediu global de tranzit esofagian de 7,41 secunde, folosit ca punct de referinţă pentru rezultatul bolnavilor cu acalazia cardiei, şi o radiactivatate reziduală de până la 15% din materialul radioactiv ingerat.

B. Bolnavii cu acalazia cardiei

La toţi bolnavii s-a observat un timp de tranzit esofagian global foarte alungit, cu evacuare normală în 1/3 superioară a esofagului şi întârziere în evacuarea 1/3 medii, unde substanţa radioactivă rămâne în platou pe tot timpul înregistrării cu prelungirea timpului de evacuare a substanţei radioactive în 1/3 inferioară a esofagului. Pe curba scintigrafică se observă o întârziere în evacuarea radiofarmaceuticului de 46 minute, cât a fost urmărit şi înregistrat bolnavul. Se remarcă absenţa evacuării la toate nivelele celor trei segmente ale esofagului, dar în special în 1/3 medie, unde se menţine o radioactivitate foarte ridicată.

Întârzierea foarte mare a evacuării esofagului s-a observat la 10 bolnavi, la care curba radioactivităţii a arătat stază în 1/3 superioară şi medie a esofagului (radioactivitate reziduală 12%) şi stază evidentă în 1/3 inferioară a esofagului (radioactivitate reziduală 60% din amplitudinea radioactivităţii maxime); imaginile statice înregistrate 28 de minute de la administrarea trasorului marcat au arătat imagini modificate. S-au înregistrat 50 de minute observându-se că la 30 de minute substanţa radioactivă nu s-a evacuat din esofag. La 7 bolnavi a apărut reflux gastroesofagian, care aparent întârzie evacuarea radiofarmaceuticului din esofag.

Evacuarea incompletă a esofagului a determinat o radioactivitate reziduală cu valori cuprinse între 32-89%, cu o medie de 64,06% din radioactivitatea bolului ingerat, care este semnificativ crescută faţă de valorile obţinute la lotul martor.

DISCUŢII

Pornind de la rezultatele obţinute putem concluziona că scintigrafia esofagiană secvenţială este uşor de aplicat, comodă pentru bolnav, uşor acceptată şi cu rezultate comparative cu celelalte metode de investigaţii, cel puţin în aceste afecţiuni. Concluziile noastre concordă cu datele din literatură care arată că măsurarea tranzitului esofagian radioactiv este o metodă simplă, neinvazivă şi face parte din tehnicile sigure de cercetare ale tulburărilor de motilitate esofagiană (Cotul, 1994). La bolnavii la care nu putem aprecia manometric modificări în presiunea corpului esofagian, scintigrafia esofagiană secvenţială ne permite să evaluăm tulburările de tranzit esofagian, aprecierea rezultatelor după dilatarea cu balonaş, uneori fiind singura posibilitate de diagnostic, foarte rapidă şi eficientă; ne permite în unele cazuri, care clinic sunt asimptomatice, să observăm retenţia radiofarmaceuticului peste limita admisă, sau din contra, în situaţii în care radiologic nu sunt modificări, dar bolnavul prezintă disfagie, să apreciem existenţa retenţiei radiofarmaceuticului. Este o metodă foarte bună în diagnosticul acalaziei cardiei, ce poate fi folosită şi în acalazia secundară documentată endoscopic şi radiologic.

CONCLUZII

1. Tulburările motorii esofagiene reprezintă un capitol important în patologia digestivă ce afectează un număr relativ mare de indivizi; în consecinţă acestea trebuie recunoscute, diagnosticate şi tratate.
2. Diagnosticul tulburărilor de motilitate esofagiană se poate face numai corelând datele clinice cu cele manometrice, radiologice, endoscopice şi scintigrafice.
3. Investigaţiile cele mai sensibile pentru diagnosticul stadiilor incipiente de boală sunt manometria şi scintigrafia secvenţială.
4. Manometria esofagiană rămâne metoda de elecţie în diagnosticul tulburărilor motorii esofagiene.

BIBLIOGRAFIE

1. Ali G.N., Hunt D.R., Jorgensen J.O., de Carle D.J., Cook J.J., Esophageal achalasia and coexistent upper esophageal sphincter relaxation disorder presenting with airway obstruction, *Gastroenterol*, 1995, 109, 4, 1328-1332.
2. Chang F., Lee T., Alteration of distal esophageal motor functions on different body positions, Hepato-Gastroenterol, 1996, 43, 510-514.
3. Cotul S., *Scintigrafie secvenţială în gastroenterologie*, Ed. Dacia, Cluj Napoca, 1988.
4. D'Ugo R., Esophageal-scintigraphy in the evolution of oesophageal motor disorders, Al IV-lea Congres Internaţional, Paris, 1991, 371.
5. Fisher R.S., Malmud L.S., Esophageal scintigraphy: are there advantages?, *Gastroenterol*, 1981, 80, 1066-1067.
6. Junginger T., Hecker A., Boor S., Prognostic parameters after surgical therapy of achalasia, *Chirurgia*, 1995, 66, 4, 313-318.
7. Kahrilas P., Esophageal motor disorders, in: *Gastrointestinal Motility*, Utrecht, 1994.
8. Kao C.H., Wang S.J., Radionuclide esophageal dysmotility and reflux in noncardiac chest pain, *Abdominal Imaging*, 1993, 18, 3, 220-222.
9. Kao C.H., Wang K.Y., Wang S.J., Chen Y.T., Yeh S.H., Detection of abnormal esophageal motility and gastroesophageal reflux in patients with angina-like chest pain by radionucleide esophageal transit test, *J Nuclear Biol Medicine*, 1993, 37, 2, 53-56.
10. Krausz Y., Maayan C., Faber J., Marciano R., Mogle P., Wynchank S., Scintigraphic evaluation of esophageal transit and gastric emptying in familial dysautonomia, *Eur J Radiol*, 1994, 18, 1, 52-56.
11. Nakatani N., Naruki Y., Urita Y., Hirano M., Otsuka S., Takano M., Maruyama Y., A case of achalasia evaluated with esophageal scintigraphy in terms of efficacy with endoscopic pneumatic dilatation, Kaku Ugaku, *Jap J Nuclear Medicine*, 1993, 30, 7, 779-783.
12. Parker D.R., Swift G.L., Adams H., Radionuclide esophageal transit studies in achalasia before and after balloon dilatation, *Dis Esophagus*, 1996, 9, 42-45.
13. Stan M., Solomon M., Frasin M., Stanciu C., Diagnosticul tulburărilor de motilitate esofagiană, Timişoara, 1988, p. 78.
14. Stanciu C., Dilatarea pneumatică în acalazia cardiei, *Rev Med Chir*, 1975, 3, 380.
15. Swift G.L. Smith P.M., Relationship of body mass index to pneumatic dilatation in patients with achalasia of the cardia, *Dis Esophagus*, 1996, 9, 53-55.

NOUTATE

ANTIANGIOGENEZA TUMORALĂ CU RAPAMICINĂ

Substanţele imunosupresive convenţionale au fost utilizate în special pentru prevenirea fenomenului de rejet imunologic în transplantul de organe, fiind cunoscut că pacienţii supuşi tratamentelor cu astfel de imunosupresoare au un risc crescut de a dezvolta neoplazii primare sau recurenţe ale unor tumori considerate vindecate. Guba M. dovedeşte că imunosupresorul rapamicina (RAPA) are valenţe antineoplazice, paralel cu proprietăţile imunosupresive. Experimental, RAPA a inhibat creşterea tumorilor metastatice şi angiogeneza la modelele animale. Spre deosebire de ciclosporină, care promovează creşterea tumorală, RAPA a demonstrat proprietăţi antiangiogenice, corelate cu o scădere în producţia de factor de creştere vascular endotelial (VEGF) şi prin scăderea răspunsului celulelor endoteliale la stimulare cu VEGF. Astfel, utilizarea RAPA, scade riscul de tumorogeneză *"de novo"* sau recurentă la pacienţii supuşi terapiei de transplant (Guba M et al., Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor, *JAMA*, 2002, 287, 16, 2051-2058).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

AFECŢIUNILE DIGESTIVE FUNCŢIONALE ŞI RELAŢIA LOR CU ANTECEDENTELE PSIHIATRICE

V.L. Drug[1], Florentina Costea[1], Al.D. Ciochină[2], O. Brădăţan[2], Iuliana Taraşi[1], Dana Mitrică[1], C. Stanciu[1]

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica II Medicală Gastroenterologie
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2 Disciplina de Fiziologie

FUNCTIONAL DIGESTIVE DISORDERS AND THE RELATIONSHIP WITH PSYCHIATRIC DISEASES (Abstract): Functional gastrointestinal disorders are frequent causes for medical consultations. Features related to disease, patient or the environment could influence the medical referral. The aim of the study was to estimate the importance of psychiatric disorders in patients with functional gastrointestinal disorders. Material and method: The study was designed to have two phases. Phase I consisted in studying the prevalence of Irritable Bowel Syndrome (IBS) and psychiatric past history in a random sample of 338 from an urban community of 18000 people. Phase II consisted in studying the presence of psychiatric history in patients referred for IBS symptoms. Results: The prevalence of IBS symptoms in the general population was: 14.4% (8.4% in males and 17.7% in females). Psychiatric positive history was present in 6.2% of the general population and in 6.1% of IBS subjects ($p>0.05$). Psychiatric disorders were more common in the IBS subjects who were seeking medical assistance (18%) than in subjects with same symptoms from the general population (6.2%) ($p<0.05$). Conclusions: Psychiatric disorders may influence the medial referral for patients with IBS. **Key words**: IRRITABLE BOWEL SYNDROME, BOWEL, FUNCTIONAL

Tulburările funcţionale gastrointestinale reprezintă o cauză frecventă de prezentare la medicul generalist. În Europa de Vest şi Statele Unite, între o pătrime şi o jumătate din totalul persoanelor ce prezintă o simptomatologie compatibilă cu sindromul de intestin iritabil (S.I.I.) se prezintă la medic (1,2, 3,4,5). Adresarea la medic a acestora poate fi influenţată de afecţiunea în sine, de factorii individuali specifici fiecărui bolnav, precum şi de factori de mediu. Factorii care s-au dovedit însă a influenţa real prezentarea lor sunt: severitatea simptomelor precum şi coexistenţa unor simptome asociate (în general, coexistenţa unor acuze psihiatrice) (1,2,3).

În rândul celor care se prezintă, solicitând ajutor medical pentru acuze digestive încadrabile în S.I.I., majoritatea o reprezintă femeile (în medie de patru ori mai frecvente) (2,3). Variaţiile culturale pot influenţa, însă, decizia de a solicita consultul medical. În India şi Sri Lanka există, astfel, contrar aspectului obişnuit, o predominanţă masculină în rândul celor care solicită consult medical (1).

Simptomatologia corespunzătoare sindromului de intestin iritabil poate ascunde diferite afecţiuni organice severe (pe primul loc ca severitate fiind afecţiunile neoplazice) dar, pe de altă parte, investigaţia paraclinică exhaustivă a tuturor bolnavilor este deasupra posibilităţilor practice.

Scopul lucrării constă în evaluarea importanţei antecedentelor psihiatrice la bolnavii cu tulburări funcţionale digestive.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a efectuat în două faze : Studiul I : Stabilirea prevalenţei sindromului de intestin iritabilşi a afecţiunilor psihiatrice în rândul populaţiei generale. Studiul II : Stabilirea prevalenţei afecţiunilor psihiatrice în rândul persoanelor care solicită asistenţă medicală pentru o simptomatologie dureroasă abdominală compatibilă cu diagnosticul de sindrom de intestin iritabil.

Studiul I a cuprins un eşantion de 338 subiecţi, cu vârstă peste 18 ani, dintr-o populaţie de aproximativ 18000 de locuitori ai cartierului Păcurari din municipiul Iaşi. Stabilirea mărimii eşantionului s-a făcut cu ajutorul programului Epi-Info, eşantionul fiind reprezentativ pentru populaţia generală luată în studiu. Selecţia subiecţilor s-a efectuat randomizat, luând sistematic primul subiect care a deschis uşa locuinţei, respectând o periodicitate de un subiect de pe o pagină a catagrafiei "Centrului de Sănătate Păcurari", până la atingerea numărului total al eşantionului. Prelevarea datelor s-a făcut prin deplasarea unor echipe de colaboratori la domiciliul subiecţilor sau prin convocarea lor la "Centrul de Sănătate". Echipele care au participat la studiu au avut o structură mixtă, fiind alcătuite din medici (incluzând şi medicii de familie) precum şi din studenţi la medicină. Încadrarea în S.I.I., diaree cronică, constipaţie sau durere abdominală cronică s-a făcut respectând criteriile de la Roma I (5). Criteriile utilizate pentru diagnosticul S.I.I. sunt incluse în tabelul I.

Studiul II. În perioada 1 noiembrie-30 octombrie 1998 (12 luni) toţi bolnavii care s-au adresat "Centrului de Sănătate Păcurari - Iaşi", pentru acuze digestive şi s-au încadrat în sindromul de intestin iritabil (criteriile Roma I) au fost evaluaţi clinic şi paraclinic în Clinica a II-a Medicală Iaşi. Acest studiu a fost prospectiv, efectuat concomitent şi pe acelaşi areal cu studiul anterior (tabelul I).

Evaluarea efectuată în clinică a cuprins, pe lângă anamneză şi examen clinic, explorările uzuale pentru excluderea unui sindrom anemic şi a unui sindrom inflamator, un examen copro-parazitologic precum şi o recto-sigmoidoscopie rigidă. Pentru subiecţii cu vârste peste 45 de ani, s-a efectuat o explorare completă a colonului prin clismă baritată sau colonoscopie, iar unii dintre subiecţi au putut beneficia şi de manometrie ano-rectală.

Interpretarea statistică a datelor s-a efectuat astfel : pentru datele statistice descriptive cu ajutorul programului "Minitab" (Minitab Inc. State College Pa, U.S.A.), iar pentru compararea proporţiilor - cu ajutorul programului de statistică medicală "Arcus". Datele, având distribuţie normală (gaussiană), sunt prezentate ca medie +/- deviaţie standard (SD).

TABELUL I

Criterii de diagnostic a sindromului de intestin iritabil

Persistenţa continuă sau apariţia recurentă a următoarelor simptome pe o perioadă de cel puţin 3 luni :	
I. Durere sau stare de disconfort abdominal	• ameliorată de defecaţie şi/sau • asociată cu o modificare a frecvenţei de defecaţie şi/sau • asociată cu o modificare a consistenţei materiilor fecale
II. Persistenţa a două sau mai multe din următoarele simptome cel puţin 1/4 din cazuri sau zile	• tulburarea frecvenţei defecaţiei (peste 3 defecaţii pe zi sau sub 3 defecaţii pe săptămână) • modificarea consistenţei materiilor fecale (scaun dur sau moale/apos) • tulburări de eliminare a materiilor fecale • eliminare de mucus şi/sau • balonări sau senzaţia de distensie abdominală

REZULTATE

Studiul I. S-a reuşit contactarea a 369 persoane, dintre care 338 subiecţi (118 bărbaţi şi 220 femei) au acceptat să participe la studiu (rata de participare : 91,6%). Vârsta medie a eşantionului a fost : 44 (SD=14,8) ; majoritatea subiecţilor din studiu (n=96-28,4%) s-au încadrat în decada de vârstă 40-50 de ani.

Din totalul de 338 de subiecţi, un număr de 49 de subiecţi (10 bărbaţi şi 39 femei) au prezentat simptome digestive corespunzătoare sindromului de intestin iritabil, ceea ce a condus la o prevalenţă corespunzătoare eşantionului studiat de 14,49%. Prevalenţa pe sexe a simptomatologiei corespunzătoare S.I.I. (obţinută raportând numărul de bărbaţi şi femei cu simptomatologie corespunzătoare S.I.I. la numărul total de bărbaţi şi femei din eşantion) a fost de 8,4% pentru bărbaţi şi, respectiv, 17,7% pentru femei, diferenţa fiind statistic semnificativă (p<0,05)).

Antecedentele psihiatrice au fost prezente la 6,2% persoane în eşantionul studiat, în timp ce la subiecţii ce întruneau criteriile pentru S.I.I. aceste antecedente au fost prezente la 6,1% (p>0,05) (fig. 1).

Studiul II. În decurs de 12 luni, un număr de 25 bolnavi cu simptomatologie corespunzătoare S.I.I. s-au prezentat la medic şi au fost dirijaţi la Clinica II Medicală Gastroenterologie din Iaşi pentru efectuarea investigaţiilor paraclinice şi confirmare diagnostică. La medicul specialist gastroenterolog s-au prezentat 18 bolnavi (72%), din care 5 (27%) bărbaţi şi 13 (72,2%) femei, având o vârstă medie de 47,78 (SD 18,27) ani.

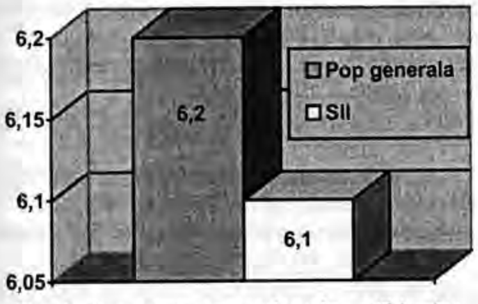


Fig. 1. Prevalenţa antecedentelor psihiatrice

Din bolnavii care s-au prezentat la medic, 9 (50%) au prezentat în istoric antecedente digestive, 9 (50%) antecedente chirurgicale abdominale şi 3 (18%) antecedente psihiatrice. Investigaţiile efectuate au confirmat diagnosticul de S.I.I. în 13 (72,2%) cazuri. În celelalte 5 cazuri, investigaţiile efectuate în clinică au evidenţiat : un caz de neoplasm rectal ; într-un alt caz, biopsia sigmoidiană efectuată la un bolnav cu sindrom diareic a evidenţiat o colită de colagen ; alte două cazuri au prezentat tulburări gastrointestinale funcţionale încadrabile însă, în categoria durerii abdominale cronice şi respectiv constipaţie cronică ; de asemenea, un bolnav a prezentat o hepatopatie cronică activă, diagnosticul de S.I.I. nefiind diagnosticul principal.

Datele anamnestice obţinute de la subiecţii cu simptomatologie corespunzătoare sindromului de intestin iritabil care s-au prezentat la medic au fost comparate cu cele obţinute în studiul anterior, la nivelul populaţiei generale. Această comparare nu a evidenţiat o diferenţă semnificativă statistic în privinţa antecedentelor digestive (50% vs 51%), în privinţa antecedentelor chirurgicale (50% vs 67%), dar a evidenţiat o diferenţă statistic semnificativă pentru antecedentele psihiatrice (18% vs 6,2%) (fig. 2).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Prevalenţa sindromului de intestin iritabil în eşantionul studiat a fost de 14,49% (17,7% pentru femei şi 8,4% pentru bărbaţi), aliniindu-se în limitele raportate în literatură, existând însă mari variaţii geografice (6,7). Frecvenţa simptomatologiei sindromului de intestin iritabil a fost mai mare la femei decât la bărbaţi, constant raportată de literatură (6,7). Aceste simptome se întâlnesc mai des la persoanele cu antecedente chirurgicale digestive sau antecedente patologice digestive. Antecedente psihiatrice au fost la fel de frecvente în rândul persoanelor cu simpto-

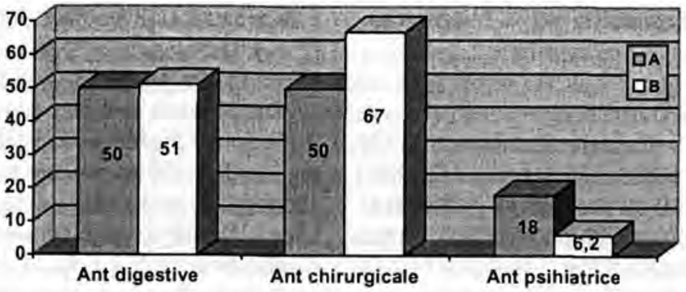


Fig. 2. Compararea caracteristicilor subiecţilor care s-au prezentat la medic pentru SII (coloana A) cu cele ale subiecţilor cu SII din populaţia generală (coloana B)

matologie tipică de S.I.I. ca şi în rândul populaţiei generale. În literatură, este recunoscut că sindromul depresiv este întâlnit mai frecvent la bolnavii cu sindrom de intestin iritabil, iar pe de altă parte, subiecţii diagnosticaţi cu sindrom depresiv au o probabilitate mai mare să prezinte şi simptome corespunzătoare sindromului de intestin iritabil decât populaţia generală (8). Tulburări ale ciclului somn-veghe se asociază, de asemenea, mai frecvent la bolnavii cu S.I.I. decât la populaţia normală (8).

Dintre factorii ce pot determina prezentarea bolnavilor cu sindrom de intestin iritabil la medic, am evidenţiat frecvenţa crescută a antecedentelor psihiatrice în rândul celor ce solicită consult medical. Acest lucru sugerează că factori psihiatrici/psihologici pot modula solicitarea unui consult medical şi necesitatea investigării bolnavilor cu afecţiuni funcţionale digestive. Cauzele care pot explica această asociere ar fi o percepţie alterată a unor simptome abdominale de mică intensitate, iar pe de altă parte un mecanism de reflex condiţionat în care boala îmbracă un aspect de comportament învăţat (9). Interrelaţia dintre sindromul de intestin iritabil şi afecţiunile de ordin psihic pot explica şi succesul în cazuri selectate al tratamentului medicamentos antidepresiv sau psihoterapic (10).

BIBLIOGRAFIE

1. Caballero-Plasencia A.M., Sofos-Kontoyanis S., Valenzuela-Barranco M., Martin-Ruiz J.L., Casado--Caballero F.J., Lopez-Manas J.G., Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia : a community--based study in southern Europe, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 11, 5, 517-522.
2. Cammileri M., Choi M.G., Irritable bowel syndrome, *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11, 1, 3-15.
3. Camilleri M., Dyspepsia, irritable bowel syndrome and constipation: Review and what's new, *Reviews Gastrointest Dis*, 2001, 1, 1, 2-16.7.
4. Coremans G., Epidemiology, in: *The Irritable Bowel Syndrome Manual*, R.W. Stockbrugger, F. Pace eds., Ed. Mosby, London, 1999, 17-25.
5. Muller-Lissner S.A., Bollani S., Brummer R.J. et al., Epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Europe and North America, *Digestion*, 2001, 64, 3, 200-204.
6. Muller-Lissner S.A., Collins S.M., Vadt M.H., Pathophysiology, in: *The Irritable Bowel Syndrome Manual*, R.W. Stockbrugger, F. Pace eds., Ed. Mosby, London, 1999, 25-43.
7. Philips S.F., Foreword, in: *The Functional Gastrointestinal Disorders*, Drossman D.A. eds., Ed. Little, Brown and Co, Boston, 1994, xiii-xv.
8. Thompson W.G., Functional bowel disorders and functional abdominal pain, in: *The Functional Gastrointestinal Disorders*, Drossman D.A. eds., Ed. Little, Brown and Co, Boston, 1994, 115-173.
9. Wienbeck M., Azpiroz F., Gastrointestinal and nongastrointestinal functional disorders, in: *The Irritable Bowel Syndrome Manual*, R.W. Stockbrugger, F. Pace eds., Ed. Mosby, London, 1999, 51-71.
10. ***, American Gastroenterological Association, Irritable Bowel Syndrome. A technical review for practice guideline development, *Gastroenterol*, 1977, 112, 2120-2137.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

CHISTUL HIDATIC SPLENIC. OBSERVAŢII ASUPRA A 38 DE CAZURI DE ECHINOCOCOZĂ SPLENICĂ

E. Târcoveanu[1], **Alina Pleşa**[2], **N. Dănilă**[1], **C. Lupaşcu**[1], **Elena Cotea**[1], **R. Negru**[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgie
2 Clinica a II-a Medicală

SPLENIC HYDATIC CYST (Abstract): 15 patients with spleen hydatic cysts have been operated between 1986-1998, in percentage of 4,6% from the total number of hydatic cysts – 8 females and 7 males with mean age of 44 years (17-70). They have been admitted for abdominal pain (66,6%) and at the clinical examination they presented a cystic tumor at the level of the spleen. In all the patients we performed splenectomy. In conclusion the hydatic cyst of the spleen is rare, but possible, the treatment beeing only surgical. **Key words:** HYDATIC CYST, SPLENECTOMY.

În perioada 1956-1998 în Clinica I Chirurgie Iaşi, Spitalul „Sf. Spiridon", au fost operaţi 38 pacienţi cu echinococoză splenică.

Incidenţa localizărilor splenice a crescut în ultimii ani datorită diagnosticului echografic precoce (15 cazuri în perioada 1986-1998).

În intervalul 1956-1998 au fost rezolvate chirurgical un total de 822 cazuri: 480 hepatice, 217 pulmonare, 123 localizări rare (splenice 38, peritoneale 26, diafragmatice 14, retroperitoneale 9, subcutanate 9, musculare 8, mediastinale 5, renale 4, pleurale 4, tiroidiene 3, tubare 2, ovariene 2, pancreatice 1). Frecvenţa chistului hidatic splenic (CHS) este de 4,6%, situându-se pe locul 3 după localizările hepatice şi pulmonare.

Lotul studiat retrospectiv cuprinde 28 femei şi 8 bărbaţi cu o vârstă medie de 44 ani, cu limite între 17 şi 70 ani. Majoritatea pacienţilor au provenit din mediul rural (72,2%), factorul profesional intervenind frecvent în etiopatogenia bolii.

S-au înregistrat 27 localizări primitive izolate şi 9 secundare, localizarea iniţială fiind hepatică (8 cazuri) şi pulmonară (1 caz); 3 bolnavi aveau deja o intervenţie anterioară pentru hidatidoză în clinica noastră (2 cazuri) sau în alt serviciu (1 caz).

Semnul cel mai frecvent (66,6%) şi mai precoce a fost durerea de intensitate diferită, localizată în hipocondrul stâng, cu sau fără iradiere în alte regiuni. Manifestarea tardivă a fost prezenţa unei tumori palpabile în hipocondrul stâng, sub rebordul costal, de consistenţă elastică, renitentă sau dură, imobilă sau cu diferite grade de mobilitate. De multe ori s-a asociat un sindrom dispeptic nespecific, probabil de origine mecanică. În 6 cazuri cu evoluţie toracică, bolnavii prezentau dureri toracice, dispnee, submatitate la baza hemitoracelui stâng. Am notat 3 cazuri complicate: 2 supuraţii şi o ruptură în peritoneu. Pruritul a fost semnalat de 6 bolnavi, iar într-un caz am tratat un şoc anafilactic.

Diagnosticul pozitiv a fost stabilit prin examenele clinic şi paraclinic , la care s-a asociat uneori un istoric de localizare hidatică anterioară.

Radiografia abdominală pe gol şi radiografia toracică a arătat o opacitate în hipocondrul stâng, care ridica în 6 cazuri hemidiafragmul stâng şi împingea spre dreapta punga cu aer a stomacului la 8 bolnavi. Examenul cu bariu a arătat uneori deformări sau amprentări ale siluetei gastrice sau ale unghiului colic stâng.

Echografia abdominală utilizată la toţi pacienţii a stabilit diagnosticul de certitudine în majoritatea cazurilor, inclusiv în cele cu localizări hidatice asociate. Echografia este explorarea cea mai utilă, precizând sediul, mărimea chistului, stadiul echografic. Graţie echografiei diagnosticul a fost precizat preoperator la 12 din 13 bolnavi, într-un singur caz confundându-se cu un chist de lob stâng hepatic. Tomografia computerizată practicată în ultimele 3 cazuri ne-a adus date extrem de precise pentru diagnostic şi abordul chirurgical.

Eozinofilia a înregistrat valori între 3 şi 12% la 28 pacienţi. Reacţia Cassoni, cu valoare orientativă în diagnostic a fost pozitivă la 16 din 23 pacienţi. Imunofluorescenţa a fost pozitivă la 11 din 13 bolnavi. În 5 cazuri a fost remarcată asocierea cu manifestări de hipersplenism.

Toţi bolnavii au fost operaţi cu anestezie generală, cu intubaţie oro-traheală (I.O.T.). Calea de abord a fost subcostală stângă în 16 cazuri, mediană în 10 cazuri, paramediană stângă în 8 şi bisubcostală la 2 bolnavi cu chist hidatic hepatic asociat. În majoritatea cazurilor s-au înregistrat intraoperator aderenţe la diafragm sau organele vecine, uneori foarte strânse.

Sediul chistului a fost unipolar în 18 cazuri, median în 6 cazuri şi ocupa toată splina la 12 bolnavi ; în 3 cazuri s-au întâlnit 2 chisturi splenice şi într-un caz o localizare triplă. Diametrul chisturilor a fost între 8 şi 30 cm, aspectul lichidului fiind clar, tulbure sau purulent (6 cazuri).

Am practicat metode conservatoare doar la 3 bolnavi cu rezultate mediocre în 2 cazuri : recidivă după 20 ani şi supuraţia cavităţii reziduale. Splenectomia a fost efectuată cu succes la 33 bolnavi : ideală la 19 bolnavi şi după inactivarea şi reducerea chistului în 14 cazuri. Am recurs electiv la drenajul lojei splenice (22 cazuri) : sângerare intraoperatorie, ruptura în peritoneu, chist hidatic supurat.

S-au efectuat simultan şi intervenţii pentru hidatidoza asociată la 7 pacienţi pentru localizări multiple hepato-splenice (5) şi peritoneale (2).

REZULTATE

Am înregistrat un şoc anafilactic intraoperator la un bolnav cu chist hidatic hepatic asociat. Mortalitatea operatorie a fost nulă, iar morbiditatea a fost de 11,1% (supuraţia cavităţii reziduale, flebită, supuraţie parietală). Nu s-au înregistrat complicaţii pulmonare postsplenectomie.

Am notat 3 recidive după un interval de până la 20 ani postoperator : 2 după simpla reducere şi una după echinococoza peritoneală secundară, toate reoperate.

DISCUŢII

Primele referiri privind localizarea splenică a chistului hidatic aparţin lui Berthelot (1790) şi Morgagni (1821), Brocq (1852), Quenu (1889), Dieulafoy (1900) ; mai târziu apar studii anatomo-clinice şi terapeutice care au devenit clasice : Sabadini (1935), Goinard (1939), Patel (1953) (7). În România au fost publicate cazuri Papay - 4 obs. (1961), Danicico I. - 9 obs. (1962), Barbarino F. - 5 obs. (1965), Popovici Gh. - 5 obs. (1976), Strat V. - 23 obs. (1988) (10).

CHS este descris în literatură cu frecvenţe variabile (1-8%), cei mai mulţi autori raportându-l cu o incidenţă între 1,4 şi 3,9% ocupând statistic locul al 3-lea după ficat şi plămân.

Obişnuit infestarea este sistemică (porto-hepato-pulmonară), dar s-au semnalat şi alte modalităţi de contaminare splenică, în special calea portă directă via vena splenică în situaţia unei hipertensiuni portale sau prin contiguitate de la un chist hidatic de vecinătate (peritoneal, pulmonar).

Evoluţia naturală a CHS este asemănătoare cu cea a altor localizări hidatice : creşterea progresivă de volum, modificarea aspectului lichidului care din univezicular, clar ca apa de stâncă devine multivezicular, infectat (în 11-25% din cazuri), tendinţa la compresiunea structurilor vecine prin mărirea volumului şi posibilitatea de a se rupe într-unul din organele din jur sau în peritoneu. Volumul său este variabil de la 500ml la 10 litri.

Diagnosticul poate fi precedat de o perioadă asimptomatică, uneori cu durată de mai mulţi ani. Semnul revelator constă în prezenţa unei mase tumorale palpabile în hipocondrul stâng (la 64%) cu sau fără durere la acest nivel (26-68% din cazuri). Pot apare semne de împrumut : manifestări digestive pentru chisturile polare inferioare sau pulmonare, dispnee pentru chisturile polare superioare. Bellakhdar (1), pe o serie de 25 pacienţi, a raportat două cazuri de hipertensiune portală. Rareori, chistul poate fi descoperit printr-o complicaţie, în special ruptura brutală în peritoneu liber, spontană sau provocată, cu şoc anafilactic uneori letal. Ruptura se poate de asemenea produce în colon, stomac, rinichi, torace sau la piele (3, 4, 9).

Radiografia abdominală pe gol poate decela o opacitate rotunjită sau un lizereu calcificat în aria splinei (16-44%), alteori o ascensionare a cupolei diafragmatice stângi (28-55%). Ecografia, arteriografia supraselectivă şi tomodensitometria oferă date utile pentru diagnostic.

Descrierea ecografică permite clasificarea în cinci stadii asemănătoare cu cele utilizate pentru localizările hepatice şi renale : tipul I - imagine lichidiană pură caracteristică pentru chisturile univeziculare necomplicate ; tipul II - imagine lichidiană cu decolarea membranei ; tipul III - imagine lichidiană cloazonată sugestivă pentru unele chisturi multiveziculare ; tipul IV - imagine cu ecostructură neomogenă cu aspect de chisturi pseudotumorale ; tipul V - chist calcificat.

Diagnosticul este facilitat de coexistenţa cu alte manifestări hidatice (în 28-29% din cazuri), mai frecvent hepatice şi/sau peritoneale, mai rar pulmonare.

Diagnosticul diferenţial al splenomegaliei sau al calcificărilor subfrenice stângi a fost mult simplificat datorită introducerii ecografiei. În timp ce tipurile II, III şi V sunt foarte sugestive pentru hidatidoză, pentru tipurile I şi IV pot apărea probleme de diagnostic. Diagnosticul diferenţial al unei formaţiuni chistice splenice (tipul I) se face cu un chist seros, cu o tumoră malignă chistică sau un fals chist splenic. Chistul de aspect heterogen (tipul IV) trebuie diferenţiat de o tumoră splenică solidă. Puncţia în scop diagnostic este proscrisă (6).

Tratamentul este aproape exclusiv chirurgical, tratamentul medical fiind obişnuit indicat pentru chisturile recidivate şi/sau hidatidozele diseminate multiple.

Tratamentul chirurgical poate folosi metode radicale sau metode conservatoare. Metodele radicale constau în ablaţia totală a chistului. Una dintre metodele radicale este perichistectomia totală ; clivajul se realizează între parenchimul splenic şi perichist fiind mai facil atunci când perichistul este compact (dens), mai mult sau mai puţin calcificat. O altă metodă radicală este splenectomia parţială, tehnică posibilă datorită vascularizaţiei metamerice a splinei, care implică ligatura din aproape în aproape a ramurilor de diviziune ale vaselor splenice.

Cea mai radicală metodă este splenectomia totală, dar care are dezavantajul suprimării rolului imunologic al splinei ; deşi indicată în numeroase situaţii trebuie evitată pe cât posibil la copii. Se poate discuta abordul laparoscopic în CHS pentru tratamentul conservator la tineri. Metodele conservatoare constau în sterilizarea chistului urmată de rezecţia perichistului exteriorizat. Sunt grevate de un risc precoce de apariţie a unei supuraţii în cavitatea reziduală sau de un risc tardiv de recidivă datorită unei posibile veziculaţii exochistice.

Pentru chistul splenic izolat calea de abord poate fi o incizie subcostală stângă sau o incizie mediană supraombilicală. În caz de asociere cu un chist hidatic hepatic, incizia este mediană sau, preferabil, bisubcostală. La deschiderea peritoneului se evidenţiază aderenţele chistului cu diafragmul, pancreasul, stomacul, marele şi micul epiploon care îngreunează aprecierea extensiei chistului. Orice încercare de eliberare intempestivă riscă să determine deschiderea diafragmului, o hemoragie importantă dificil de controlat, mai ales că vasele splenice pot fi adesea prinse în blocul aderenţial. Pentru un chist voluminos ar fi de preferat şi totodată necesar de a realiza iniţial puncţia chistului care, deşi expune la riscul unei contaminări locale, prin retracţia acestuia, oferă un abord mai bun al regiunii subfrenice stângi şi permite alegerea actului chirurgical ulterior. Asocierea cu sterilizarea chistului printr-un produs scolicid nu este justificată pentru o intervenţie radicală pentru un chist ferm (splenectomie totală sau parţială); în schimb aceasta este indicată în cazul unui gest radical pentru un chist deschis şi devine obligatorie când se efectuează rezecţia domului proeminent (2,5,7,8).

Metoda chirurgicală ideală are ca scop îndepărtarea chistului în totalitate păstrând totodată o parte din parenchimul splenic pentru conservarea funcţiei imunitare, în această categorie încadrându-se perichistectomia totală şi splenectomia parţială.

În realitate, chirurgul va trebui să-şi adapteze tactica la numărul şi localizarea chistului/chisturilor, la eventualele modificări locale, la posibilele aderenţe intime cu organele vecine. În 8-14% din cazuri se constată localizări duble sau multiple la nivelul splinei, situaţie care impune splenectomia. Prezenţa aderenţelor multiple poate face splenectomia periculoasă şi obligă la rezecţia domului proeminent (7).

Global, mortalitatea în chirurgia CHS variază de la 0 la 20,5%, procent deloc neglijabil în raport cu a altor localizări hidatice.

Indicaţiile pentru o tehnică operatorie adecvată sunt schematizate astfel (2,5,7):

- pentru un CHS polar superior sau inferior necomplicat, de talie moderată, fără remanieri locale importante este convenabilă disecţia vaselor splenice şi a ramurilor lor urmată de splenectomia parţială sau perichistectomie;
- în cazul unui chist care ocupă aproape în totalitate parenchimul splenic prin mărimea sa sau prin prezenţa unui număr mai mare de chisturi, splenectomia este inevitabilă;
- pentru un chist voluminos, eventual complicat, cu remanieri loco-regionale importante, un gest conservator pare cel mai adecvat,
- în caz de localizări hidatice extrasplenice multiple o metodă radicală pentru chistul splenic este cea mai benefică pentru pacient.

În concluzie, hidatidoza splenică constituie o localizare rară, mai frecventă însă în anumite zone geografice. Echografia şi probele biologice pot preciza diagnosticul în majoritatea cazurilor. Rezolvarea sa este numai chirurgicală, splenectomia ideală constituind metoda cea mai sigură la adult.

BIBLIOGRAFIE

1. Bellakader A., Les kystes hydatiques de la rate. A propos de 25 observation, *J Chir*, 1986, 123, 326-329.
2. Berrada S., Kystes hydatiques de la rate : splenectomie ou chirurgie conservatrice ?, *Ann Chir*, 1991, 45, 434-436.

3. Bourgeon R., Catalano F., Pantin J.P., L'echinococcose splenique , *J Chir*, 1960, 80, 608-632.
4. Danicico I., Bacalogu D., Butnaru M., Rottenberg N., : Echinococoza splenică, *Chirurgia*, 1962, 11, 169-173.
5. Farre J.P., Laffay J.P., Splenectomie partielle pour tumeur benigne de la rate, *Med Chir Dig*, 15, 1986, 87-89.
6. Kourias B., L'echinococcose splenique, *J Chir*, 1957, 74, 138-157.
7. Patel J.. *Chirurgie de la rate* , Ed. Masson et Cie, Paris, 1955.
8. Popovici Gh., Vintilă I., Neagu Şt., Hidatidoza splenică, *Chirurgia*, 1976, 25, 425.
9. Sapakas A., Tierris G. : Complication spectaculaire de kyste hydatique geant de la rate. Rupture dans le colon, *J Chir*, 1972, 103, 283-286.
10. Strat V., Diaconescu M.R., Cotea E., Frasin M., Echinococoza splenică, *Chirurgia*, 1988, 2, 91-96.

NOUTĂŢI

EVOLUŢIA NATURALĂ A HEPATITEI CRONICE CU VIRUS B

Un studiu larg populaţional realizat în Alaska, a cuprins 1536 de bolnavi cu hepatită cronică cu virus B, urmăriţi în medie 12,6 ani. Pe baza datelor clinice şi serologice, s-au raportat modificările serologice anuale ale AgHBe, AcHBe, AgHBs şi AcHBs. Evoluţia nefavorabilă a hepatitei cronice a fost definită prin apariţia carcinomului hepatocelular, cirozei hepatice decompensate şi decesului prin afectare hepatică. Iniţial 641 bolnavi (41,7%) erau AgHBe pozitiv, iar 893 (58,1%) aveau AcHBe. Dintre aceştia, 100 de subiecţi (15,6%) au rămas AgHBe pozitiv, la 432 (67,4%) s-a realizat seroconversia prin AcHBe şi au rămas seronegativi, iar la 109 persoane (17%) s-a produs reactivarea ulterioară a AgHBe. Probabilitatea obţinerii clearence-lui AgHBe în 10 ani a fost de 72,5%. În timpul monitorizării, 106 (6,9%) au prezentat seroconversia AgHBs cu o rată medie de 0,5% anual. Majoritatea subiecţilor la care s-a realizat conversia AgHBs în AcHBs aveau vârsta mai mare de 20 de ani, aparţineau etniei Yupic si erau AgHBe negativi la evaluarea iniţială. 44 bolnavi au avut evoluţie nefavorabilă (36 carcinoame hepatocelulare şi 8 cazuri de ciroză hepatică decompensată). Vârsta înaintată şi reactivarea Ag HBe s-au asociat cu prognostic nefavorabil. Acest studiu evidenţiază conversia AgHBs în AcHBs fără tratament în aproximativ 80% cazuri. Rezultatele sunt similare cu cele ale studiilor asiatice in care seroconversia raportata este de 0,5% anual. Numai 2,8% din subiecţi au prezentat o evoluţie nefavorabilă (Mc Mahon B.J. et al., Serologic and clinical outcames of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus, *Ann Intern Med*, 2001, 135, 759-768).

Ingrid Popa

TERAPIA GENICĂ ANTINEOPLAZICĂ

În cazul a mai mult de jumătate din tumorile umane se constată mutaţii în gena p53 – genă care în mod normal inhibă creşterea tumorală, fiind capabilă să inducă apoptoza celulelor aberante. Noi cercetări efectuate în Rusia şi în Suedia au descoperit o componentă ce poate restaura funţia genei p53 mutante, descoperire ce poate deschide calea unei noi clase de substanţe antineoplazice. Dintre toate componentele studiate, cea codificată PRIMA-1 are proprietatea de a induce apoptoza celulelor tumorale *in vitro*, iar în studiile pe animal realizează descreşterea semnificativă a volumului tumoral, putând fi considerată promotorul clasei de substanţe având drept ţintă mutantul p53 (Stephenson J., Overriding a cancer gene, *JAMA* 2002, 287, 14, 1794-1799).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

LAMOTRIGINA ÎN TRATAMENTUL EPILEPSIILOR FARMACOREZISTENTE LA COPIL

Georgeta Diaconu[1], D. Moraru[1], Ioana Grigore[1], Mariana Frasin[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Pediatrie
Spitalul de Copii "Sf. Maria" Iaşi
2 Laboratorul de Explorări Funcţionale

LAMOTRIGINE IN THE TREATMENT OF PHARMACORESISTENT EPILEPSY IN CHILDREN (Abstract): Lamotrigine (LTG) is an antiepileptic drug whose therapeutic effect may be due to inhibition of the excitatory transmiter glutamate release. The aim of this study is to evaluate LTG efficacity and tolerability in the therapy of drug-resistant epilepsy in children. LTG is tested in 27 patiens with different forms of epilepsy. Results show a satisfactory response and the low adverse effects of LTG in agreement with literature data. The therapy also improve cognitive function and relationship. **Key words**: REFRACTORY EPILEPSY, LAMOTRIGINE, EVOLUTIVE AGE, EFICACITY

Aproximativ 20-25% din pacienţii cu epilepsie (E) au forme rezistente la strategiile terapeutice cu diferite droguri antiepileptice (DAE) în mono- sau politerapie (2, 3). Lamotrigina (LTG) este un antiepileptic nou, introdus recent în practica clinică şi utilizat în general în asociere cu alte DAE. LTG acţionează inhibând eliberarea aminoacizilor excitatori (glutamatul şi aspartatul) stabilizând membrana neuronală cu blocarea canalelor de sodiu voltaj dependente (1, 3). În prezent LTG are indicaţii în E. parţiale şi în E. generalizate idiopatice tonico-clonice (3, 6). Scopul studiului a fost de a evalua eficacitatea şi tolerabilitatea LTG în tratamentul E la copil.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a cuprins 27 de pacienţi (15 băieţi şi 12 fete) cu vârste între 12 şi 17 ani, diagnosticaţi cu diferite forme de E rezistentă la tratament (tabelul I). Bolnavii au fost urmăriţi pe o perioadă medie de 16 luni şi la toţi s-a înregistrat caracterul şi frecvenţa crizelor, traseul EEG, bilanţul hematologic, renal, hepatic, psihologic şi efectele secundare (ES). Toţi pacienţii au primit anterior alte DAE: valproat de sodiu (VPA), etosuximid (ESM), carbamazepină (CBZ), fenobarbital (PB), benzodiazepine (BZD), primidonă (PRM) în mono sau politerapie, care nu au controlat crizele. Introducerea LTG a respectat o schemă lentă, de creştere progresivă a dozei (tabelul II). Renunţarea la comedicaţie s-a realizat treptat, în decurs de aproximativ 3 luni. Evaluarea eficacităţii tratamentului cu LTG în monoterapie s-a bazat pe: scăderea numărului de crize (răspuns terapeutic bun = controlul total al crizelor, îmbunătăţire semnificativă = reducerea > 50%, răspuns nesatisfăcător = crizele s-au menţinut neschimbate sau reducere < 30%) şi efectul asupra statusului mintal, ţinându-se cont de acţiunea benefică asupra tulburărilor de comportament şi deficitelor cognitive.

REZULTATE

În urma opririi tratamentului anterior şi introducerii LTG a fost obţinut controlul complet al crizelor la 59,26% din pacienţi, 33,33% au prezentat o scădere semnificativă a crizelor, 7,41% nu au înregistrat nici o îmbunătăţire (fig. 1).

TABELUL I
Caracteristicile clinice la bolnavii luaţi în studiu

E parţială:	simptomatică: 4 (36,36%)
	criptogenică: 7 (63,64%)
E generalizată:	simptomatică: 9 (52,25%)
	idiopatică: 7 (43,75%)
Tipul de crize:	crize mixte (două sau mai multe tipuri): 19 (70,38%)
	un singur tip de criză: 8 (29,62%)
	crize parţiale complexe: 9 (16,98%)
	parţiale cu generalizare secundară: 12 (22,64%)
	crize tonico-clonice: 17 (32,07%)
	crize tip absenţe: 10 (18,86%)
	crize mioclonice: 5 (9,45%)
	status epileptic în antecedente: 4 (14,81%)
Cauza epilepsiei:	necunoscută: 14
	infecţie congenitală cu T. Gondi şi virus citomegalic: 5
	meningită neonatală: 3
	asfixie perinatală: 2
	hemoragie cerebrală: 2
	hidrocefalie: 1
Vârsta de debut a crizelor:	7 luni – 5 ani pentru bolnavii cu E simptomatică
	1,3 ani – 12 ani pentru bolnavii cu E criptogenice şi idiopatice
Patologii asociate:	retard mental mediu (QI: 35-49): 4
	retard mental sever (QI: 20-34): 5
	paralizie cerebrală: 11
	tulburări de comportament: 12

TABELUL II
Schema de introducere a LTG

Tratament anterior	**LTG**	
	Doza iniţială	**Doza medie**
VPA	25 mg / zi timp de 4 săptămâni	50-100 mg × 2 / zi
Alte DAE	50 mg / zi timp de 2 săptămâni	200 mg / zi

Eficacitatea clinică a LTG a variat deci în funcţie de tipul de criză (fig. 2), dar şi de existenţa leziunilor cerebrale (tabelul III).

LTG a fost bine tolerat, ES, prezente la 6 bolnavi, au fost minime (cefalee, insomnii, tulburări gastrointestinale) şi nu au impus întreruperea tratamentului.

DISCUŢII

Analiza datelor celor 27 de copii incluşi în studiu a arătat că la 92,59% din pacienţi s-a realizat un control complet sau o reducere > 50% a crizelor. Pacienţii cu crize parţiale cu semiologie complexă, parţiale secundar generalizate şi crize tonico-clonice au răspuns cel mai bine la terapia cu LTG. Un răspuns bun s-a obţinut şi în cazul absenţelor epileptice rezistente la VPA şi ESM. Beneficii scăzute au fost observate în cazul crizelor mioclonice. Tratamentul cu LTG pe lângă efectul anticonvulsivant a avut un efect benefic asupra tulburărilor de comportament şi funcţiilor cognitive, ameliorând atenţia şi capacitatea de concentrare, vorbirea şi sfera

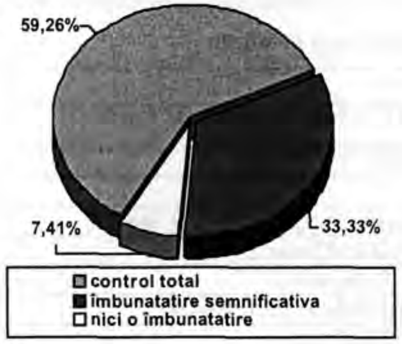


Fig. 1. Răspunsul la terapia cu LTG

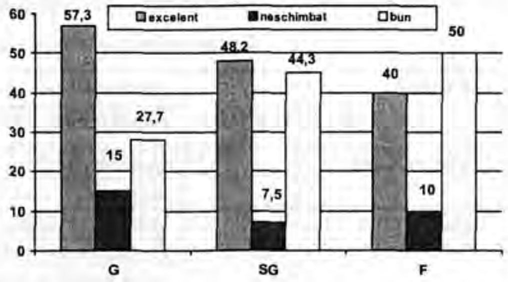


Fig. 2. Efectul LTG funcţie de tipul crizelor (G - generalizate ; SG - secundar generalizate ; F - focale)

TABELUL III

Efectul LTG la copii cu leziuni cerebrale comparativ cu ceilalţi pacienţi

Frecvenţa crizelor	Cu leziuni structurale cerebrale	Fără leziuni structurale cerebrale
control total	7	9
reducere >50%	4	5
constantă/reducere<30%	2	-

afectivă. Părinţii au observat la copii o îmbunătăţire a performanţelor şcolare şi comportamentului, în particular la cei cu dificultăţi de învăţare. Tratamentul cu alte DAE modifică clearence-ul LTG (6). VPA care inhibă metabolismul LTG creşte riscul de apariţie a ES (4, 6). Între LTG şi CBZ există o interacţiune farmacodinamică, LTG potenţând apariţia ES ale CBZ, în particular neurotoxicitatea (5, 6).

CONCLUZII

LTG este un agent antiepileptic eficient în controlul complet sau în scăderea semnificativă a crizelor epileptice farmacorezistente. Efectul psihotrop al LTG nu poate fi explicat doar prin reducerea frecvenţei crizelor ci trebuie privit ca un al doilea efect al LTG.

Marea problemă practică a LTG este nevoia unui ritm lent de administrare, ceea ce necesită răbdare atât din partea medicului cât şi a pacientului.

LTG reprezintă o opţiune terapeutică pentru copiii cu epilepsii refractare la tratament, un grup la care oricât de modeste ar fi ameliorările acestea reprezintă o mare realizare, în special când nu sunt agravate problemele concomitente.

BIBLIOGRAFIE

1. Brodie M.J., Dichter M.A., Established antiepileptic drugs, *Seizure*, 1997, 6, 159-174.
2. Chen C., Rudd D., Messenheimer J.A. et al., Pediatric dosing recommendations of lamotrigine based on populatio pharmacokinetic model, *Epilepsia*, 1999, 40, Suppl, 7, 113-120.
3. Colin DB, Lamotrigine, in : *Epilepsy : A comprehensive textbook*, eds. Engel J.Jr., Pedley T.A., Ed. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 1531-1540.
4. Dulac O., The use of lamotrigine in children, *Rev Contemp Pharmacother*, 1994, 5, 133-139.
5. Messenheimer J.A., Giorgi L., Risner M.E., The tolerability of lamotrigine in children, *Drug Safety*, 2000, 22 (4), 303-312.
6. Wallace S.J., A comparative review of the adverse effects of anticonvulsivants in children with epilepsy, *Drug Safety*, 1996, 15, 378-393.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

ACCIDENTUL ECOLOGIC DE PE RÂUL SIRET. UN EPISOD DE INTOXICAŢIE CU CIANURI LA COPII

C. Iordache[1], Doina Azoicăi[2], Anca Cristea[3], Veronica Sărmăşan[4], A. Iordache[1], Wanda Pintilie[4], Carmen Olaru[5], L. Cernahoschi[5], Tamara Roşu[5], Carmen Vaida[5], Mihaela Fărmeşanu[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Pediatrie
2 Disciplina Epidemiologie
3 Institutul de Sănătate Publică Iaşi
4 Laboratorul de Toxicologie Clinică - Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
5 Unitatea Primire Urgenţe - Spitalul de Pediatrie Iaşi

THE ECOLOGICAL ACCIDENT ON THE SIRET RIVER. A POSSIBLE CYANIDE INTOXICATION OF CHILDREN (Abstract) : **The purpose** of our study is to assess the gravity of cyanide intoxication of children, in the ecological accident in January 2001. **Material and methods.** We included in our study 127 children aged between 2 months and 17 years. They were hospitalized in January and February 2001, in the "Sf. Maria" Children's Hospital. Case analysis was based on data of the emergency unit and units where the children were sent after primary care. We evaluated the patients from clinical and paraclinical point of view and we took samples of biological products in order to confirm the diagnosis. **Results.** Age distribution was 0-1 year (4%), 1-3 years (7.8%), 3-6 years (9.4%), 6-12 years (33.8%), and 12-18 years (42.5%). The lapse of time between the ingestion of contaminated fish and simptomatology was variable. Measures were taken : removal from toxic contact, hospitalization, antidote administration, and treatment of complications. **Discussions.** Although literature data shows that this intoxication appears after the age of three, we found that mother ingestion of contaminated fish, determined intoxication in nurslings. Symptoms appeared at 3-12 hours after fish ingestion from the contaminated river and it was suggestive for the diagnosis. First aid measurements were necessary in specialized emergency unit and antidote administration sometimes only in clinical suspicion of intoxication. Correlation between clinical findings and toxic concentrations in urine samples confirm the diagnosis. **Conclusions.** Our study tries to highlight those ecological accidents with cyanides present important consequences on people and animal's health. The therapeutic intervention must be fast in order to stop blood distribution of the toxic. **Key words** : CHILDREN CYANIDE INTOXICATION, ACETONCYANHIDRINE

Cianurile sunt cunoscute din cele mai vechi timpuri ca toxice puternice cu acţiune rapidă asupra organismelor vegetale şi animale şi implicit asupra omului, la care determină forme de intoxicaţie acută şi cronică (1, 2, 4, 5).

În populaţia generală o cale de contaminare este aerul poluat de gazele de eşapament ale autovehiculelor dar şi apa care conţine deşeuri din industria chimică organică şi metalurgică (4, 5, 10).

Pe data de 17 ianuarie 2001 la S.C. METADET S.A. Fălticeni, în urma dezmembrării necontrolate a instalaţiilor, s-au produs scurgeri de acetoncianhidrină şi de apă amoniacală în pârâul Târgului şi de aici în râurile Şomuzul Mare şi Siret (12).

Investigaţiile efectuate (analiza probelor de apă recoltate din zonele de contaminare) au relevat iniţial concentraţii crescute de cianuri (100-130 de ori mai mari faţă de concentraţia maximă admisă), care au avut drept consecinţe o mortalitate piscicolă importantă şi un număr crescut de intoxicaţii acute în populaţie, ca urmare a consumului de peşte contaminat.

Scopul studiului a fost evaluarea consecinţelor accidentului ecologic din ziua de 17 ianuarie 2001 (prin deversarea de cianuri în râul Siret) asupra stării de sănătate a populaţiei din zonele riverane, de pe teritoriul judeţului Iaşi.

MATERIAL ŞI METODE

Ulterior accidentului au fost iniţiate acţiuni de evaluare specifică epidemiologică în teritoriul afectat (care numără 14700 de locuitori), analiza chimică a apei din fântâni prin dozarea ionului cian şi analiza ecologică a surselor de apă potabilă şi nepotabilă posibil contaminate (râul Siret, râul Şomuzul Mare).

În urma producerii intoxicaţiilor acute au fost internaţi 127 pacienţi în Spitalul "Sfînta Maria" Iaşi, în perioada 19 ianuarie-17 februarie 2001. Aceştia provin din judeţul Iaşi, din comunele afectate de accidentul ecologic (Lespezi, Sireţel, Vînători).

Analiza cazuistică s-a efectuat bazându-ne pe datele serviciului de primire a urgenţelor precum şi a clinicilor în care au fost îndrumaţi, după acordarea primelor îngrijiri. S-au urmărit, de asemenea, rezultatele analizelor toxicologioce (tiocinaţi urinari) efectuate de catre Laboratorul de toxicologie clinică a Spitalului de Recuperare Iaşi.

S-au examinat retrospectiv foile de observaţie, urmărindu-se simptomatologia la internare şi pe perioada spitalizării. Totodată a fost analizată patologia asociată, care în mare parte era necunoscută anterior internării.

Indicatorul biologic, utilizat pentru confirmarea şi documentarea diagnosticului, a fost concentraţia de tiocianaţi KSCN (determinată prin metoda spectrofotometrică).

Valorile de referinţă sunt: ser<2 mg/L; urină<5 mg/L (5).

În prezent, valorile de referinţă (în condiţiile chimizării alimentaţiei) prezintă tendinţă la creştere (astfel se consideră că a existat o expunere la cianuri dacă în urină se găsesc valori peste 16mg/L tiocianaţi).

S-au realizat determinări ale tiocianaţilor urinari în 108 cazuri, pe probe recoltate la 2-3 zile de la momentul ingestiei.

De asemenea, s-au mai efectuat măsurători de gazometrie sanguină, electroliţi, pH metrie, glicemie pentru a evalua modificările metabolice consecutive intoxicaţiei.

După aplicarea măsurilor terapeutice de urgenţă (antidot-tiosulfat de sodiu, simptomatice, soluţii de reechilibrare hidroelectrolitică), s-a monitorizat evoluţia simptomelor prin metode clinice, de laborator (hemoglobină, hematocrit, methemoglobimă, leucocite, colinesterază serică, TGP, bilirubină totală şi fracţiuni, uree) şi alte metode paraclinice (electrocardiografie, ecocardiografie).

REZULTATE

Analiza fenomenului declanşat de poluarea accidentală a rîurilor Şomuzul Mare şi Siret cu cianuri, realizată prin determinările ionului cian în apa rîurilor, a indicat pentru 4 zone, depăşirea concentraţiilor maxime admise în bazinele naturale (12).

Concentraţia maximă admisă pentru cianuri în apa bazinelor naturale conform STAS 4706/88 este de 0,01 mg/L (12).

Rezultatele investigaţiilor efectuate în apa de fîntînă, au indicat absenţa cianurilor în sursele aflate în apropierea cursului Şomuzului Mare şi Siretului ceea ce a determinat orientarea spre o altă cauză în producerea intoxicaţiei, respectiv ingestia de carne de peşte (tabelul I).

Concentraţia cianurilor în carnea de peşte, recoltat din râurile contaminate, a fost de 0,9-2,1 mg/L (rezultat: DSV Bucureşti) semnificînd valori mult crescute.

TABEL I

Variaţia concentraţiei cianurilor libere în apa rîurilor Şomuzul Mare şi Siret

Nr.crt.	Puncte de recoltă	Judeţ	Data recoltării	Cianuri libere mg/L
1.	Şomuzul Mare la punctul de impurificare cu cianuri (METADET Fălticeni)	Suceava	20.01.2001	0,0057
2.	Şomuzul Mare aval şi Şomuzul Mare Staţie de epurare Fălticeni			0,039
3.	Şomuzul Mare la Dolheştii Mari			0,026
4.	Şomuzul Mare amonte de confluenţa cu rîul Siret			0,0676
5.	Siret – pod Lespezi	Iaşi	22.01.2001	0,0208
6.	Siret – pod Paşcani			0,0125
7.	Siret – pod Şcheia			0,0175
8.	Siret – localitatea Luţca	Neamţ	22.01.2001	0,0262
9.	Siret – localitatea Gădinţi			0,237
10.	Siret + localitatea Cotu Vameş			0,0137
11.	Acumularea Galbeni	Bacău	22.01.2001	0,0082
12.	Siret - pod Holt			0,0037

Studiul clinic fost efectuat la 120 copii, cu vîrste cuprinse între 0 şi 18 ani, reprezentând 41% din totalul de 290 cazuri care au necesitat spitalizarea .

La majoritatea celor spitalizaţi anamneza a evidenţiat ingestia alimentului incriminat, respectiv peşte provenit din sursele de apă contaminate.

Se remarcă din repartiţia pe grupe de vârste prevalenţa cea mai crescută a cazurilor de intoxicaţie la copiii de 12-18 ani (42,5%).

Din simptomatologia înregistrată (tabelul II), la internare se remarcă frecvenţa cea mai crescută pentru modificările SNC: cefaleea (75,8%), pentru modificările cutanate: eritemul facial (74,1%), tulburările digestive - greaţa (54%), vărsăturile (34%).

Simptomatologia s-a remis în interval de 2-3 zile de la aplicarea tratamentului cu excepţia modificărilor stetacustice cardiace reprezentate de suflu sistolic gradul II-III/6, consecinţă posibilă a unor afecţiuni independente de intoxicaţia acută cu cianuri (tabelul III).

Determinările tiocinaţilor urinari în 108 cazuri au arătat valori între 3,5 mg/L şi 41 mg/L cu mediana valorilor la >16 mg /L (55,5%); 8 cazuri - tiocianaţi<5 mg/L; 50 cazuri - 5 mg/L<tiocianaţi<16 mg/L; 50 cazuri - tiocinaţi>16 mg/L.

Determinările de gazometrie sanguină indică valori ale $PaO_2<75$mmHg la 77% dintre pacienţi şi ale $PaCO_2>445$ mmHg la 5,5%.

Modificările hidroelectrolitice au fost relevate de valorile scăzute sau crescute ale Na, K , Cl, pH faţă de valorile normale (tabelul IV).

Măsurile terapeutice imediate au fost: antidot-tiosulfat de Na 12,5 mg (12 fiole intravenos lent); medicaţie simptomatică - metoclopramid 1 tb (150 mg); axid 1 tb (150 mg); reechilibrare hidroelectrolitică (soluţie glucoză 5-10%, NaCl, KCl, CaCl); iniţierea tratamentului eventualelor afecţiuni asociate (6, 7, 8, 9, 10, 11).

DISCUŢII

Consecinţele accidentului ecologic produs în judeţul Iaşi, prin deversarea de cianuri în apele Siretului, în data de 17 ianuarie 2001, au fost evidenţiate la nivelul populaţiei piscicole, cât şi prin cazurile de intoxicaţie acută la persoane care au consumat acest aliment.

TABELUL II

Prevalenţa simptomelor înregistrate la internarea cazurilor de intoxicaţii acute cu cianuri

Nr. crt.	Simptome		Nr. cazuri	%
1.	Modificări SNC	Anxietate	73	60.8
2.		Vertij	65	54
3.		Cefalee	91	75,8
4.	Modificări tegumentare	Tranpiraţii	40	34
5.		Roşeaţă	89	74,1
6.		Paloare	18	15
7.		Icter	1	0,8
8.		Cianoză	1	0,8
9.		Erupţie urticariană	1	0,8
10.	Tulburări digestive	Dureri abdominale	24	20
11.		Greaţă	65	54
12.		Vărsături	43	35,9
13.		Diaree	7	0,58
14.	Tulburări respiratorii	Dispnee	4	3,2
15.		Tahipnee	12	10
16.	Modificări cardiovasculare	Aritmii (tahicardie, bradicardie sinusală)	6	4,7
17.		HTA	5	3,9
18.		Suflu sistolic	18	14.7
19.	Modificări oculare		3	2.5

TABELUL III

Antecedente patologice cu debut anterior momentului intoxicaţiei acute cu cianuri

Nr. crt.	Afecţiune patologică	Număr cazuri	%
1	Anemie	15	33
2	Spasmofilie	7	13
3	Lambliază	7	13
4	Rinofaringită	5	11
5	Pneumonii	4	9
6	Hiperergie tuberculinică	4	9
7	Astm bronşic	2	4
8	Hepatită cronică	1	2

TABELUL IV

Modificări ale unor constante biologice la pacienţii internaţi pentru intoxicaţie acută cu cianuri

Nr. crt.	Constantă biologică modificată	Nr.cazuri	%
1	PaO2<75 mmHg	98	77
2	PaCO2>45 mmHg	7	5,5
3	PaCO2<32 mmHg	5	3,3
4	Na<135 mEq/L	16	12,5
5	Na>155 mEq/L	2	1,57
6	K<3,5 mEq/L	15	11,8
7	K>5,5 mEq/L	1	0,78
8	Cl<96 mEq/L	15	11,8
9	pH<7,38	10	7,8

Intensitatea intoxicaţiilor a fost medie şi uşoară, predominând simptomatologia generată de afectarea sistemului nervos central şi a aparatului digestiv (3, 6).

Numărul mare de pacienţi internaţi s-a datorat în primul rând lipsei de complianţă a populaţiei la recomandările făcute de medici.

La rezolvarea cu succes, din punct de vedere medical, a acestui eveniment au contribuit mai mulţi factori : avertizarea populaţiei ; depistarea activă a cazurilor ; monitorizarea nivelului cianurilor ; educaţia sanitară în teritoriu ; internarea de urgenţă în spital a cazurilor acute sau suspecte ; aplicarea promptă a tratamentului etiologic ; urmărirea evoluţiei clinice ; doza scăzută de toxic ingerată (12).

O particularitate este şi faptul că, deşi în literatură se discută despre intoxicaţii cu cianuri la vîrste de peste 3 ani, ingestia de către mama care alăptează a produsului alimentar contaminat cu cianuri a determinat apariţia simptomatologiei (mai puţin sugestivă) la vîrsta 0-1 an. S-a mai constatat că manifestările sunt cu atât mai importante cu cât vârsta de debut este mai mică. S-a observat prezenţa la un număr important de pacienţi a unui suflu sistolic de intensitate scăzută care în unele cazuri putea fi explicat prin asocierea anemiei şi spasmofiliei.

O altă caracteristică este apariţia manifestărilor la distanţă în timp faţă de momentul ingestiei. Aceasta se poate datora faptului că substanţa implicată, aceton cianhidrina, se descompune în contact cu bazele alcaline astfel că în acest caz HCl gastric are rol protector spre deosebire de majoritatea cazurilor de intoxicaţie cu compuşi cianici, în care contactul cu HCN sau săruri ale acestuia (NaCN sau KCN) favorizează absorbţia generînd foarte rapid o simptomatologie caracteristică şi adesea fatală.

CONCLUZII

Apariţia unor accidente ecologice prin prezenţa toxicelor industriale în diverse elemente ale mediului poate avea repercursiuni grave asupra sănătăţii populaţiei şi în special asupra celei infantile .

Căile diverse de pătrundere a toxicului în organism obligă la realizarea unei protecţii riguroase a oricărui component natural care poate pune în pericol populaţia umană direct sau prin intermediari cum a fost alimentul în cazul prezentat.

Serviciile de sănătate publică trebuie să evalueze din timp posibilele surse de accidente. Acestea trebuie supravegheate în permanenţă şi să se comunice cu centrele de terapie din ambulator şi spital astfel încât să existe posibilitatea unei intervenţii cât mai rapide şi mai eficiente (în cazul de faţă sosirea pacienţilor a fost anunţată cu câteva ore înainte).

BIBLIOGRAFIE

1. Anca I., *Urgenţe în pediatrie*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1991, 230-241.
2. Bacon C., *Paediatric emergencies*, Ed. William Heineman Medical Books, Londra, 1986, 79-82.
3. Ciofu E., Intoxicaţiile acute, in: *Urgenţe în pediatrie*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 55-64.
4. Cotrău M., *Toxicologie. Principii generale*, Ed. Junimea, Iaşi, 1994.
5. Cotrău M., *Toxicologia substanţelor organice*, Ed. Mediochimica, Bucureşti, 1985.
6. Dimitriu A.G., Goţia S., Brumariu O. et al., *Îndreptar de diagnostic şi tratament în urgenţe la copil* , Ed. Cutia Pandorei, Vaslui , 1996, 90-131.
7. Gellis S.S., Kagan M.B., *Current Pediatric Therapy*, ed. a VII-a, Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Toronto, 1992.
8. Manolescu Em., *Farmacologie*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983.
9. Mogoş Gh., Intoxicaţiile acute, in: *Urgenţe în medicina internă*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983, 598-684.
10. Nelson F., *Textbook of Pediatrics*, ed. XV-a, Ed. W.B. Saunders Company, Toronto, 1996, 2004-2006.
11. Popescu V., Arion C., Dragomir D., *Urgenţe în pediatrie*, Curs litografiat, Litografia IMF Bucureşti, 1980, 274-335.
12. *** Institutul de Sănătate Publică Iaşi. Informare sinteză privind supravegherea teritoriului Moldovei în cazul de poluare accidentală a râurilor Şomuzul Mare şi Siret, 2001.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC (LES) LA COPIL. NOTA I: PARTICULARITĂŢI CLINICE ŞI EVOLUTIVE DEPENDENTE DE VÂRSTĂ

Stela Goţia[1], Aurica Rugina[1], Evelina Moraru[1], O. Brumariu[2], Cătălina Iliescu[1], Alina Murgu[1], Doina Mihăilă[3], Doina Georgescu[3]
Universitatea de Medicină şi Famacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Pediatrie
2 Clinica a IV-a Pediatrie
3 Spital Clinic de Copii „Sf. Maria" Iaşi

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) IN CHILDREN - CLINICAL AND AGE DEPENDENT EVOLUTIVE CHARACTERISTICS (Abstract): The individualized, retrospective study of 14 children with SLE (4-16 years) pointed out a series of clinical and age dependent evolutive characteristics. Below the age of 10 years old (lot I: 2 boys and 4 girls), SLE started as a prolonged fever sindrome (5-16 weeks) in the majority of cases; for 2 children the severe poliarthritis resistant to the AINS therapy is associated with the durable absence of the antinuclear seric antibody (ANA). For the same age group a high frequency of neurological manifestations (5/6 cases) was noticed. After the age of 10 years old (lot II: 8 girls) the simptoms incidence at debut is close to the one of the adult, the cutanat and renal manifestations in evolution were dominant (7/8 cases). The 7 months absence of ANA characterises a case that started with hepatomegaly, severe neurological and psihological manifestations and microscopic hematuria. The follow-up lasted until the age of 16 years old; the pacients were clinically tested for severe renal complication. The correct aplication of the clasical criteria of diagnostic (ARA, 1982), and in the last few years the aplication of the ponderat score (Mayer, 1998), allows us to establish an early diagnostic and a rapid evaluation of a relaps, therefore influencing the treatment. **Key words**: CHILD SISTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, EVOLUTIVE CHARACTERISTICS

Lupusul eritematos sistemic (LES), prototip al bolilor autoimune la om, afectează copilul sub 16 ani într-un procent de aproximativ 20% din totalul cazuisticii serviciilor de profil, incidenţa bolii fiind cu atât mai redusă cu cât vârsta este mai mică (11, 19).

Expresivitatea clinica polimorfă a bolii rezultată din afectarea variabilă a organelor şi sistemelor funcţionale, evoluţia naturală în pusee întrerupte de remisiuni, dependenţa prognosticului de prezenţa nefritei lupice, au dus la apariţia de noi scoruri diagnostice (5,7,18).

Obiectivul. Constă în evidenţierea dificultăţilor de diagnostic în LES la copil, a particularităţilor clinice, evolutive şi prognostice sub diverse modalităţi terapeutice, luând în studiu copiii diagnosticaţi în Clinica a II-a Pediatrie Iaşi într-o perioada de 15 ani.

MATERIAL ŞI METODA

În perioada 1985 - 2000 în Clinica a II-a Pediatrie Iaşi au fost diagnosticaţi 14 bolnavi cu LES. Evaluarea clinico-biologică a avut la bază criteriile clasice de diagnostic ale bolii propuse de Asociaţia Americană de Reumatologie (ARA) revizuite în 1997. Pentru majoritatea cazurilor explorarea paraclinică a cuprins teste biologice nespecifice, teste imunologice cu specificitate LES şi explorare histologica (Biopsie cutanată, PBR). Au fost evaluate evoluţia şi prognosticul bolii sub diverse scheme terapeutice, individualizat, până la împlinirea vârstei de 16 ani a cazurilor diagnosticate. Luând drept graniţă vârsta de 10 ani bolnavii au fost împărţiţi în 2 loturi: lotul I (6/14cazuri) cu debutul bolii sub vârsta de 10 ani (2 băieţi şi 4 fete) şi lotul II (8/14 cazuri) cu debutul bolii peste vârsta de 10 ani (8 fete). Rezultatele au fost apreciate comparativ cu ale altor autori care au elaborat studii de ansamblu ale LES la copil. Markerii biologici de urmărire a bolnavilor în evoluţie au fost: hemoleucotrombocitograma, sindromul inflamator, funcţia hepatică, renală şi markerii imunologici nespecifici şi specifici bolii. Prezenţa anticorpilor anti-protein- dezoxiribonucleici (anti - DNP) s-a determinat semicantitativ prin metoda latex-aglutinare. Orice grad de aglutinare care apare în decurs de trei minute a fost interpretat ca fiind pozitiv. Rezultatele pozitive au fost confirmate prin imunfluorescenţă indirectă pentru decelarea şi titrarea AAN şi prin metoda imunocitoenzimatică pentru determinarea autoanticorpilor anti-ADN nativ.

REZULTATE

Cele mai mici vârste de debut a LES au fost de 4 ani şi 5 ani, majoritatea cazuisticii aparţinând intervalului de vârsta 9-16 ani. LES a afectat predominant fetele în lotul I (4/6 cazuri) şi în exclusivitate în lotul II (8/8 cazuri).

Ansamblul manifestărilor clinice la debut şi-n evoluţie (tabel I) particularizează lotul I prin frecvenţa mai mare a febrei, a artritei şi a manifestărilor neurologice.

La copilul în vârstă de peste 10 ani (lotul II) la debut au avut o pondere mai mare manifestările clinico-biologice de suferinţă renală şi leziune cutanată (tabel I).

Argumentele biochimice şi imunologice pentru diagnosticul de LES au fost constant prezente (hipergamaglobulinemie, accelerarea VSH, anticorpi antinucleari (antiADN), mai puţin celulele lupice şi scăderea C3'). Afectarea hematologică a constat în anemie inflamatorie (12/14 cazuri) sau cu caracter hemolitic (1 caz), leucopenie (8/14 cazuri) şi trombocitopenie sub 100000/mmc., înregistrată numai în lotul II (4 cazuri) (tabel II şi III).

Examinările histopatologice au fost inconstant efectuate (5 cazuri). Biopsia cutanată (1 caz) a evidenţiat un infiltrat inflamator polimorf, nodular în jurul vaselor mici şi în jurul anexelor glandulare sudoripare. Biopsia renală după corticoterapie (4 cazuri) a evidenţiat glomerulonefrită segmentară şi focală (clasa III B OMS) în 2 cazuri şi glomerulonefrită proliferativă difuză endocapilară cu depozite subendoteliale multiple şi leziuni active sclerozante (clasa IV C

TABELUL I
Frecvenţa semnelor clinice ale LES la debut şi în evoluţie ale celor două loturi studiate comparativ cu frecvenţa procentuală a lotului publicat de Lévy M., 1985 (11)

Semne clinice	Lotul I (6 cazuri)		Lotul II (8 cazuri)		Lévy M. (11)
	Debut	Evoluţie	Debut	Evoluţie	(40 cazuri)
Febră prelungită	4	-	1	-	20 - 50%
Artropatie	2	5	-	1	16 - 42%
Erupţii cutanate	2	1	6	-	26 - 65%
Hepatosplenomegalie	1	1	2	-	8 - 22%
Semne renale	1	3	3	4	34 - 85%
Semne pleuropulm.	1	1	-	-	12 - 30%
Semne neurologice	5	-	2	-	16 - 40%
Semne cardiace	2	-	3	-	12 - 30%

TABELUL II

Prezentarea individualizată (14 cazuri) a rezultatelor investigaţiilor biologice la debut

Parametru	Lotul I						Lotul II							
Nr. caz	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8
Hb (g%)	8	13,8	9,5	10	8,9	8,5	9,6	8,2	9,2	4	9,2	12,5	10	9
T.Coombs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
GA (x1000)	14	3	8,6	3,4	9,8	3,1	3,8	3,2	8	3,9	3,1	6,8	3	7,2
T (x1000)	-	150	-	350	220	30	-	280	16	130	100	98	36	50
VSH (mm/1h)	28	74	86	52	94	120	104	100	98	140	110	118	98	110
Fb (g%0)	3,2	4,8	6,7	3,8	8,2	6,4	5,8	7,2	2,3	8,6	6,8	9,4	8,6	8,7
CRP (mg%)	abs	abs	2,3	abs	3,5	4,2	8,4	10,2	-	abs	6,3	abs	2,8	3,5
α2gl (g%0)	4,8	5,2	12,6	10,8	11,6	14,8	14,2	12,6	14	13,6	14,2	17,2	12,4	11,6
Uree(g%0)	0,25	0,6	0,3	0,45	0,5	0,23	2,4	0,6	1,4	4	0,3	0,7	0,86	0,3
Creatinină (mg%)	0,8	0,6	0,92	0,6	0,7	0,6	1,6	1,2	2,8	3,2	0,9	1,2	0,7	0,5
Cl.Cr (ml/min)	N	N	N	N	N	N	25	N	62	15	N	78,6	N	N
Proteinurie (g/l)	1	1,5	0,8	A	+	A	2	4	3	A	A	0,25	0,40	A
Hematurie	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-

*Hb= hemoglobina; GA= globule albe; T= trombocite; N= normal; A= absent; Fb= fibrinogen; a2gl= alfa2 globuline; Cl.Cr= clearence creatinină

TABELUL III

Investigaţii imunologice la lotul studiat (n=14 cazuri)

Parametru	Lotul I						Lotul II							
Nr. caz	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8
γ gl. (g%0)	18	16	20	32	22	24	23,4	27,2	26	12	21,8	19,6	23	26
IgG (ul/ml)	-	80	420	530	78	1100	810	1500	280	470	620	940	820	770
CH50	-	50	-	58	90	42	40	42	53	52	50	86	72	98
C3' (mg%)	-	31,2	-	32,3	76	68,2	48,3	30,1	32,4	-	41,5	36,8	62	67
Celule LE	prz	abs.	prz	abs.	prz	prz	abs.	prz	abs.	prz	prz	abs.	prz	Prz
AAN	prz	abs*	1/ 160	1/ 120	prz	abs*	1/ 180	1/ 140	prz	-	1/ 160	1/ 120	abs*	abs *

g gl.= gammaglobuline; CH50= complement total; Celule LE= celule lupice; AAN= anticorpi antinucleari; prz= prezent; abs= absent; abs*= absent la debut cu pozitivare în evoluţie

OMS) (1 caz). La un caz din lotul al II-lea biopsia renală s-a efectuat după 17 luni de evoluţie a bolii arătând glomeruli cu membrana bazală îngroşată care oblitereazǎ capilarele glomerulare, arteriole eferente şi aferente cu peretele îngroşat, spaţiu capsular îngustat şi distrofie granulară la nivelul tubilor contorţi. Coloraţia violet de metil evidenţiază depozite de amiloid la nivelul glomerulilor şi a arteriolelor, iar imunofluorescenţa a fost negativă IgG, IgA şi slab pozitivă IgM.

Tratamentul administrat la bolnavii din lotul I, la care diagnosticul iniţial a fost de ACJ (artrită cronică juvenilă - 4/6 cazuri), a cuprins antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), dar cu evoluţie nefavorabilă a semnelor clinice şi a sindromului inflamator biologic. Corticoterapia de atac (prednison (PDN) 2mg/kg/zi), urmată de corticoterapia de menţinere administrată cronic a determinat controlul bolii. La bolnavii din lotul al II-lea, existenţa afectării renale de la debut (5/8 cazuri), a impus asocierea PDN cu ciclofosfamidă 2mg/kg/zi. Urmărirea evoluţiei bolii s-a efectuat prin controale clinico-biologice până la vârsta de 16 ani a bolnavilor apreciindu-se global dacă boala a fost controlată, în activitate sau în pusee la 1 an, 3 ani şi 5 ani de la debut (fig. 1). Două cazuri au evoluat spre insuficienţă renală şi un caz a decedat la debut. La 2 cazuri cu nefrită lupică, evoluţia a fost în pusee, funcţionalitatea renală fiind relativ păstrată în perioada de urmărire pediatrică.

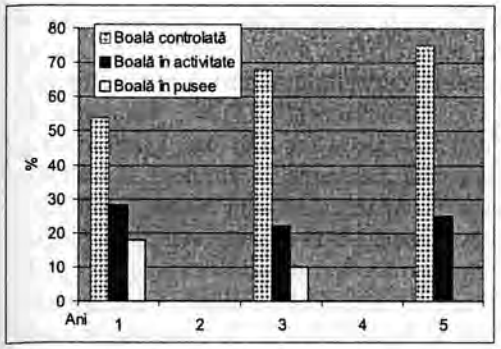


Fig.1. Evoluţia globală a LES în lotul studiat după 5 ani de evoluţie

DISCUŢII

LES este o boală autoimună foarte rară la copilul mic. Vârsta de predilecţie o reprezintă al II-lea deceniu de viaţă (9,18). Din cele 14 cazuri studiate în Clinica a II-a Pediatrie, 8 cazuri au fost peste vârsta de 10 ani, sexul feminin fiind predominant afectat (12/14 cazuri). Alţi factori de risc pentru LES sunt dificil de incriminat în studiul nostru necesitând explorări costisitoare.

Înafara lupusului neonatal, corelat cu prezenţa anticorpilor antiRo în serul gravidei simptomatice, s-au semnalat şi alte corelaţii familiale posibile între apariţia bolii la copil şi anumite stari disimunitare materne: alte boli autoimune, deficit în C2' şi C4', heterozigotism matern pentru granulomatoza septica (2). Anomalii cromosomiale (sindrom Klinefelter), frecvenţa crescuta a HLA-DRW3, particularităţi în metabolizarea diferitelor medicamente lupogene („acetilatorii lenţi") constituie alte circumstanţe favorizante pentru LES (10,12,17).

Majoritatea autorilor descriu simptomatologia clinică sub forma semnelor clinice evocatoare (febra, artropatia, „masca lupică", fotosensibilitatea, macule palmo-plantare) şi semne clinice înşelătoare (localizările viscerale). Sub vârsta de 10 ani (lotul I) debutul s-a particularizat prin asocierea unui sindrom febril prelungit cu poliartrită persistentă rezistentă la terapia cu AINS în 2 cazuri şi hepatosplenomegalie (1 caz). Mai mult, la aceste cazuri markerii imunologici ai LES au lipsit la debut (lot I) pozitivându-se în perioada de stare a bolii după 4-6 luni, odată cu asocierea manifestărilor bolii lupice renale. Această situaţie a fost denumită „LES incomplet" (6). Reevaluarea în timp a evidenţiat proteinurie peste 500mg/24h, hematurie microscopică şi anomalii imunologice specifice, confirmând diagnosticul de LES.

După vârsta de 10 ani asocierea manifestărilor cutanate cu cele renale a fost evidentă încă de la debut (6/8 cazuri- tabel I).

Investigaţiile paraclinice au permis confirmarea LES de la debut (9/14 cazuri) sau în evoluţie (5/14 cazuri). Anomaliile hematologice (tabel II) au constat în anemie inflamatorie moderată (12/14 cazuri), anemie hemolitică cu trombocitopenie (1/14) confirmată prin test Coombs pozitiv. Leucopenia sub 4000/mmc prezentă la cazurile studiate este considerată un semn capital pentru orientarea investigaţiilor spre o boală autoimună fiind consecinţa prezenţei autoanticorpilor antilimfocitari (20). Trombocitopenia a fost interpretată ca semn de gravitate a bolii deoarece simptomatologia hemoragică rezervă evoluţia şi prognosticul LES. Pancitopenia de origine centrală, prin autoanticorpi împotriva celulelor medulare suşe, nu a fost semnalată în lotul studiat. Unii autori subliniază gravitatea acestei manifestări în LES, primară sau secundară terapiei şi propun grefa autologă de măduvă osoasă ca terapie alternativă în boala prelungită (1,15,23). Sindromul inflamator, hipergama-globulinemia policlonală şi anticorpii antinucleari (titru peste 1/100) au fost modificări constante fie la debut, fie în evoluţie. AAN sunt cu specificitate anti-ADN, în special anti-ADN nativ. Celulele LE au fost inconstant prezente ceea ce a determinat eliminarea lor din scorurile de diagnostic (2,19,25). Din multitudinea autoanticorpilor antinucleari, posibili de determinat în LES, specificitate maximă pentru boală au anticorpii anti ADN-nativ, anti-Sm şi anti-Ma (3,14). Prezenţa altor autoanticorpi nu a fost studiată în lotul nostru dar numeroşi alţi autoanticorpi (factorul reumatoid, antihematii, antiplachete, antilimfocite, anti-ARN nativ, anti-neuroni şi celule endoteliale, anti-mitocondrial, etc.) pot fi prezenţi în LES, dar fără specificitate pentru boală.

Prezenţa anticoagulanţilor circulanţi nu se traduce totdeauna prin diateză hemoragică ci prin tromboze. Anticorpii antiprotrombinază (timpul de cefalină activată prelungit), anticardiolipin (falsă serologie sifilitică pozitivă) şi antifosfolipide nu au specificitate LES, dar asociază o frecvenţă crescută a trombozelor arteriale şi venoase (4,13,22).

Complexele imune circulante cu sau fără crioglobulinemie mixtă sunt markeri de activitate ai bolii fără specificitate LES (14). Scăderea complementului total (CH50) şi a fracţiei sale C'3 în ser la 7/14 cazuri (tabel III) este în raport cu consumul în complexe imune circulante şi reflectă activitatea bolii (25). Hipocomplementemia poate avea două origini: consum izolat (scădere CH50, C'4m, C'4H, C'3m, C'2) şi deficit complet sau parţial congenital (C'2, C'4A, C'4B), uneori asociată (16).

Localizările viscerale pot apare de la debut sau în evoluţia bolii (tabel I). Nefropatia lupică este constant prezentă de la debut în lotul al II-lea şi apare in evoluţie la bolnavii din lotul I.

Examenul histopatologic a fost efectuat la 5 cazuri din lotul studiat (1 caz biopsie cutanată şi 4 cazuri biopsie renală) după instituirea corticoterapiei, odată cu apariţia semnelor clinico-biologice de afectare renală. Clasificarea morfologică OMS a nefritei lupice, revizuită în anul 1995, recomandă PBR la diagnostic deoarece în Clasa I morfologică bolnavul poate fi asimptomatic sau să prezinte anomalii minime (proteinurie sub 500mg/24h sau hematurie microscopică intermitentă) iar histopatologic glomerulii renali să fie normali prin toate tehnicile (A) sau să prezinte depozite în microscopia electronică şi imunfluorescenţă (B) (25). Manifestările cutanate, rare la debut în lotul I (2/6 cazuri), sunt mai frecvente la lotul al II-lea (6/8 cazuri). Apariţia erupţiei faciale în fluture a fost semnalată şi în evoluţie. Afectarea pleuropulmonară a fost diagnosticată la un caz în lotul I iar afectarea cardiacă la 3 cazuri din lotul al II-lea (tabel I). În datele obţinute de Levy M. (1985) (11) afectarea renală a fost diagnosticată la 85% cazuri, cutanată la 65% cazuri, pleuropulmonară la 30% cazuri, iar cea cardiacă şi neurologică la 30% din cazuri.

Pentru diagnosticul precoce a LES la copil este necesară aplicarea unei metode statistice mai elaborate ca analiza variabilelor multiple (tabel IV - 25) care sunt manifestări clinice şi biologice ce ar putea aduce confirmarea LES în faţa unei conectivite încă neîncadrată (25). Criteriile ARA din anul 1982 au dat o pondere exagerată manifestărilor cutaneomucoase, ceea ce impus revizuirea lor în 1997 (8,21,24).

Evoluţia şi prognosticul bolii sunt dependente de atingerea renală gravă, cauza principală de deces fiind insuficienţa renală la debut (1/14 cazuri în lotul prezentat). De asemenea afectarea neurologică, miocardică, sindromul Evans, vasculita cutanată severă impun terapie agresivă cu metilprednisolon în megadoză, ciclofosfamidă endovenoasă şi plasmafereză care au ameliorat mult prognosticul catastrofal iniţial al acestor localizări viscerale (9).

Supravegherea biologică permite detectarea riscurilor de afectare viscerală, înaintea apariţiei semnelor clinice; scăderea C'3 semnează puseul evolutiv al unei localizări viscerale. În replică, persistenţa anticorpilor anti-ADN nu are semnificaţie de prognostic rezervat (8). Diverse studii au precizat că elementele de prognostic nefavorabil pe termen lung sunt: insuficienţa renală, proteinuria importantă, anemia severă şi encefalopatia lupică (25).

TABELUL IV
Scoruri ponderate a criteriilor preliminare LES (25)

Criteriu	Scor ponderat
Citopenie	1,5
Eritem malar	1,0
Serită	0,6
Alopecie	0,6
Fotosensibilitate	0,6
Proteinurie peste 3,5g/24h	1,0
Cilindri celulari	1,5
Psihoză sau convulsii	0,7
Lupus discoid	1,5
Fenomen Raynoud	0,3
Serologie sifilitică fals pozitivă	0,5
Artrită	0,1
Ulceraţii nazale şi orale	0,1
Biologie FAN +	0,5
FAN + anti-ADN -, antiSm -	0,3
FAN + anti-ADN+, antiSm -	1,3
FAN + anti-ADN -, antiSm +	1,3
FAN + anti-ADN +, antiSm+	1,4
FAN -	- 1,8

LES = Scor cumulat peste 2 (sensibilitate 92%, specificitate 96%)

În fig. 1 este redată evoluţia LES la cazurile studiate la ultimul examen medical. Se observă că numărul de bolnavi în puseu scade în timp şi devine nul după cinci ani iar numărul de bolnavi cu LES încă activ este de 25% la cinci ani, în timp ce numărul de bolnavi controlaţi ating 75%. Biopsiile renale repetate sunt hotărâtoare pentru decizia terapeutică (22).

CONCLUZII

LES la copil a afectat predominant fetele peste vârsta de 10 ani. Poliartrita severă, izolată, rezistentă la AINS, asociată sau nu cu un sindrom febril prelungit poate sugera debutul unui LES. Posibilitatea de întârziere a apariţiei AAN serici în titruri dozabile nu este exclusă nici la copilul peste 10 ani; aplicarea scorurilor ponderate ale criteriilor clinico-biologice (Tabel IV) justifică supoziţia de sindrom lupus-like şi introducerea tratamentului adecvat. Corticoterapia prelungită asociată cu azathioprină sau ciclofosfamidă (în afectarea renală) a ameliorat net prognosticul dar nu a redus semnificativ frecvenţa reacutizărilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Boitard C., Maladies autoimmunes. Mecanismes généraux et intéret de la greffe de précurseurs hématopoiétique, *Hematol Cell Ther*, 1980, 39, 274-276.
2. Buckman K.J., Moore S.K., Ebbin A.J., Cox M.B., Dubois E.L., Familial systemic lupus erythematosus, *Arch Intern Med*, 1978, 138 (11), 1674-76.
3. Davies E.J., Snowden N.,Hillarby M.C., Carthy D., Grennan D.M., Thompson W., Ollier W.E., Mannose-binding protein gene polymorphism in systemic lupus erythematosus, *Arthrithis Rheum*, 1995, 38 (1), 110-114.
4. Disdier P., Weiller P-J., Syndrome des anticorps anti-phospholipides, Rev *Prat*, 1998, 48, 626-630.

5. Francés C., Manifestations dermatologiques des lupus, *Rev Prat*, 1998, 48, 615-169.
6. Greer J.M., Panush R.S., Incomplete lupus erythematosus, Arch Inter Med, 1989, 149, 2473-2476.
7. Hatren P-Y., Atteintes viscérales graves du lupus, *Rev Prat*, 1998, 98, 620-624.
8. Hochberg M., Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythemaousus, *Arthritis Rheum*, 1997, 40, 1725.
9. James J.A., Kaufman K.M., Darise Farris A. et al., An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus, *J Clin Invest*, 1997, 100, 3019-3026.
10. Krieg A.M., CpG DNA : a pathogenic factor in systemic lupus erythematosus ?, *J Clin Immunol*, 1995, 15 (6), 284-292.
11. Lévy M., Montes de OCA, Babrin M.C., Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant, Étude collaborative en région parisienne, Journées parisiennes de pédiatrie, Flamarion Medécine Sciences, 1985, 51-58.
12. Li J.Z., Steinman C.R., Plasma DNA in systemic lupus erythematosus. Characterization of cloned base sequences, *Arthritis Rheum*, 1989, 32 (6), 726-733.
13. Male C., Lechner K., Eichinger S., Kyvle P.A., Kapiotis S., et al., Clinical significance of lupus anticoagulants in children, *J Pediatr*, 1994, 14, 2, 199-203.
14. Manheimer Lory A.J., Zandman-Goddard G., Davidson A., Aranow C., Diamond B., Lupus - specific antibodies reveal and altered pattern of somatic mutation, *J Clin Invest*, 1998, 100 (10), 2538-2546.
15. Marment A.M., van Sint. M.T., Gualandi F., Bacigalupo A., Antologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration, *Lupus*, 1997, 6 , 545-548.
16. Mathiseu P.M.,Tuohy V.K, Gene therapy in the treatment of autoimmune disease, *Immunology Today*, 1998, 19 (3), 103-105.
17. Meng W., Shen F., Hu J., A study on model of inheritance of systemic lupus erythematosus in chinese, *Chung Hua Yu Fang I HsuchTsa Chih*, 1996, 30 (1), 30-32.
18. Meyer O., Definition, diagnostic et classification des lupus, *Rev Prat*, 1998, 48, 609-614.
19. Mills J.A., Systemic lupus erythematousus, *N Engl J Med*, 1994, 330, 1871-1879.
20. Le Moing V., Lepost C., Infections et lupus, *Rev Prat*, 1998, 48, 637-641.
21. Nagata S., Fas - induced apoptosis, and diseasescaused by its abnormality, *Gene Cells*, 1996, 1 (10), 873-879.
22. Piette J.C., Wechsler B., Francés C., Godeau P., Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome : reflections about the relevance of ARA criteria, *J Rheumatol*, 1992,19, 1835-1837.
23. Snowder J.A., Patton W.N., O'Donnell H., Hannah E.E., Hart D.N.J., Prolonged remission of longstanding systemic lupus erythematosus after autologous bone marrow transplant for non - Hodgkin's lymphoma, *Bone Marrow Transplantation*, 1997, 19, 1247-1250.
24. Tản E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al., The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematousus, *Arthritis Rheum*, 1982, 25, 1271-1277.
25. Younon P., Amoura Z., Biopathologie du lupus érythémateux disseminé, *Rév Prat*, 1998, 48, 603-608.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

EFECTELE TERAPIEI ANTIOXIDANTE ASUPRA ADEZIVITĂŢII PLACHETARE ÎN STRESUL EXPERIMENTAL

Manuela Ciocoiu[1], Magda Bădescu[1], Ioana Păduraru[2], Veronica Colev-Luca[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Fiziopatologie
2 Disciplina de Biochimie

PLATELET ADHESION AND ANTIOXIDANT THERAPY IN THE EXPERIMENTAL STRESS (Abstract) : We have investigated the platelet activity, by platelet adhesion index and the end products of lipid peroxidation - MDA. Platelet adhesion index was established using Rovatti's method. Determinations were carried out on experimental model consisting of five groups of white male Wistar rats. In the vitamin E supplemented group, the platelet adhesion index was constantly correlated with MDA level. Thus there is a correlation between the intensity of the oxidative stress and vitamin E supplementation. The imbalance between pro- and antioxidants in experimental stress may enhance the platelet adhesion via arachidonic acid metabolism and endoperoxides formation. Steady administration of vitamin E in the experimental stress, due to its antioxidant properties, causes the progressive decrease of peroxidation and of platelet adhesion. **Key words** : OXIDATIVE STRESS, PLATELET ADHESION, VITAMIN E

În organism starea de stres este reflectată atât prin activitatea enzimelor antioxidante şi nivelul anumitor antioxidanţi endogeni neenzimatici, cât şi în formarea peroxizilor lipidici (8). Generarea de radicali liberi de oxigen poate conduce sau poate rezulta din activarea plachetară, sugerând că stresul oxidativ şi activarea plachetară sunt în strânsă interdependenţă şi că aceşti factori contribuie la evoluţia aterosclerozei (2).

Cea mai abundentă formă naturală de vitamina E, α-tocoferolul, inhibă proliferarea celulelor musculare netede, reduce activitatea proteinkinazei C, creşte activitatea fosfoprotein fosfatazei 2A şi controlează expresia genică a α-tropomiozinei (9). Efectele α-tocoferolului (5) asupra inhibării proteinkinazei C au fost evidenţiate în trombocitele şi monocitele umane.

Mecanismul care stă la baza acestor efecte poate fi atribuit, într-o mare măsură reducerii generării de diacyl-glicerol derivat din membrană, o substanţă cu structură lipidică care activează translocarea proteinkinazei C.

Îmbogăţirea cu vitamina E a celulelor endoteliale (7) reduce expresia moleculelor de adeziune ICAM-1 (Intercellular Cell Adhesion Molecule -1) şi VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule - 1).

Studiul a urmărit activitatea plachetară prin determinarea indexului de adezivitate plachetară (IA) şi activitatea produşilor finali de peroxidare lipidică, prin determinarea malondialdehidei (MDA) în condiţii de stres experimental şi după administrarea vitaminei E (1).

MATERIAL ŞI METODĂ

Cercetările s-au efectuat pe şobolani albi, masculi, rasa Wistar, în greutate de 150-200 g, care au fost grupaţi în 5 loturi : *lotul I* - lotul martor ; *lotul II* - animale care au fost tratate la 48 de ore cu vitamina E, în doza de

4 mg/100 g greutate corporală; *lotul III* - animalele au fost supuse zilnic la exerciţiul fizic prin înot timp de 6 minute; *lotul IV* - animale pretratate timp de 2 săptămâni cu vitamina E, 4 mg/100 g, după care au fost supuse timp de 2 săptămâni la efort fizic prin înot timp de 6 minute zilnic; *lotul V* - animale cărora li s-a administrat vitamina E 4 mg/100 g pe toată perioada exerciţiului fizic prin înot.

Determinările biochimice s-au efectuat pe eritrocite şi omogenat de cord. Durata tratamentului a fost de 30 de zile, iar administrarea vitaminei s-a făcut intramuscular.

MDA a fost determinată prin reacţia cu acidul thiobarbituric prin metoda Buege & Aust.

IA a fost determinat prin metoda Rovatti. Numărătoarea de plachete s-a efectuat înainte şi după aderarea trombocitelor la sticlă prin utilizarea metodei vizuale cu soluţie EDTA. IA este raportul dintre numărul de plachete iniţial şi numărul de plachete după aderarea trombocitelor pe suprafaţa de sticlă.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Malondialdehida, un parametru nespecific dar relevant al procesului de peroxidare lipidică, este prezentă în concentraţie mare în eritrocit, dar este absentă în cordul animalelor supuse exerciţiului fizic. Pretratamentul şi tratamentul cu vitamina antioxidantă E reduce concentraţia de MDA în eritrocit şi cord chiar până la zero (cordul animalelor din lotul V).

Unii autori consideră că absenţa MDA din cordul animalelor stresate prin exerciţiul fizic se explică prin reducerea ratei producerii sau îndepărtării eficiente a acesteia, ca urmare a creşterii vascularizaţiei ţesutului, sau ambelor (3,4). Alţi autori semnalează că MDA este metabolizată, în condiţii de efort la animalele vârstnice, la CO_2 (6).

În cazul nostru, este dificil de a preciza dacă lipsa MDA din cordul animalelor care au primit vitamina E pe toată perioada exerciţiului se datorează unei acţiuni per se a acesteia sau eficientizării căilor de îndepărtare a MDA de către celulă, amintite mai sus (tabelul I).

La lotul II, unde s-a suplimentat vitamina E, IA a fost constant corelat cu nivelul MDA din eritrocit. Astfel, există o corelaţie semnificativă între intensitatea stresului oxidativ şi suplimentarea cu vitamină E (tab. II şi fig. 1).

Dezechilibrul dintre prooxidanţi şi antioxidanţi în stresul experimental poate intensifica adezivitatea plachetară prin intermediul metabolismului acidului arahidonic şi formării de endoperoxizi.

TABELUL I

Malondialdehida în eritrocit şi omogenatul de cord

Enzima	Lotul I	Lotul II	Lotul III	Lotul IV	Lotul V
eritrocit					
MDA (nmol/ml)	0	0	7,69 x 10^{-2}	7,36 x 10^{-2}	7,00 x 10^{-2}
omogenat cord					
MDA (U/mg prot.)	2,1	1,4	0	1,2	0,9

TABELUL II

Indicele de adezivitate plachetară la loturile studiate

Lotul	Valoarea absolută	Δ% comparativ cu lotul I	Δ% comparativ cu lotul III
I	1,16 ± 0,04		
II	2,3	+98%	+21%
III	1,7 ± 0,01	+46%	
IV	2,15	+85%	+26%
V	2,04	+75%	+20%

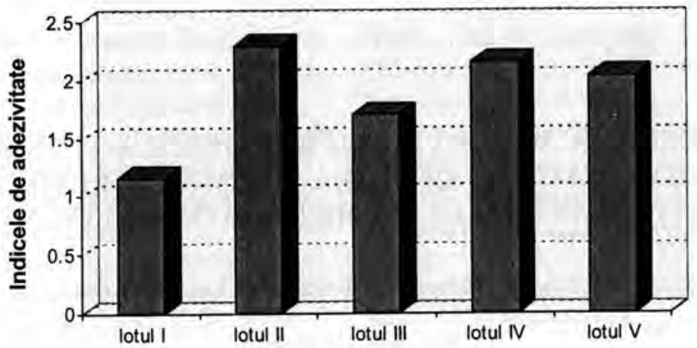


Fig. 1. Valorile absolute ale indicelui de adezivitate

Pe de altă parte, vitamina E creşte eliberarea de prostaciclină, un vasodilatator activ şi un inhibitor al agregării plachetare. Aceste efecte, identificate pentru α-tocoferol prin intervenţia în cascada acidului arahidonic, nu au fost evidenţiate şi pentru alte forme de vitamină E.

CONCLUZII

Efortul fizic repetat produce o scădere a antioxidanţilor totali, astfel încât se ajunge la o depăşire a capacităţii de descompunere a radicalilor liberi.

În condiţiile stresului oxidativ produs prin stres experimental se realizează un dezechilibru antioxidanţi-prooxidanţi care depinde de ţesut şi momentul administrării de vitamină E.

Tratamentul preventiv cu vitamina E reduce extinderea peroxidării lipidice în ţesutul cardiac şi oferă protecţie împotriva leziunilor de ischemie-reperfuzie prin atenuarea stresului oxidativ.

Administrarea continuă de vitamină E în stresul experimental determină scăderea progresivă a peroxidării şi a adezivităţii plachetare.

BIBLIOGRAFIE

1. Chandhary A.K., Nokubo M., Reddy G.R., Yeola S.N., Moorow J.D., Blair I.A., Marnett L.J., Detection of endogenous malondialdehyde - deoxyganosine adducts in human liver, *Science*, 1994, 265, 1580-1582.
2. Davres J.J.A., Quintanilla A.T., Brooks G.A., Packer L., Free radicals and tissue damaged produced by exercise, *Biochem Biophys Res Commun,* 1982, 107, 1198-1205.
3. Ji L.L., Alteration of myocardial antioxidant enzyme activity and glutathion content with aging and exercise training, *Age*, 1996, 19, 83-89.
4. Ji L.L., Oxidative Stress in the heart, in: *Exercise and Oxygen Toxicity*, C.K. Sen, L. Packer, O. Hanninen eds., Ed. Elsevier Science Publisher, Amsterdam, 1994, 249-265.
5. Kontush A., Finckh B., Antioxidant and prooxidant activity of alpha-tocopherol in human plasma and low density lipoprotein, *J Lipid Res*, 1996, 37, 1436-1448.
6. Matsuo M., Age related alterations in antioxidants defense, in: *Free Radicals in Aging*, Yu B.P. eds., Ed. CRC Press, Boca Raton, 1993.
7. Motoyama T., Kawano H., Hirashima O., Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilatation in patients with coronary spastic angina, *J Am Col Cardiol*, 32, 1998, 1672-1679.
8. Yu B.P., Cellular defenses against damage from reactive oxygen species, *Physiol Rev,* 1994, 74, 139-142.
9. Weiser H., Riss G., Kormann A.W., Biodiscrimination of the eight alpha-tocopherol stereoisomers results in preferential accumulation of the four 2R forms in tissues and plasma of rats, *J Nutr*, 1996, 126, 2539-2549.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

APRECIEREA AGRESIVITĂŢII BIOLOGICE A TUMORILOR MALIGNE MAMARE AR PUTEA SCHIMBA AGRESIVITATEA ACTULUI TERAPEUTIC ? REZULTATE PRELIMINARII

C. Diaconu[1], C. Dogaru[1], C. Iftime[1], Cr. Dragomir[1], Laurette Cozma[2], E. Carasevici[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Chirurgie
2 Institutul de Igienă şi Sănătate Publică
3 Departamentul de Imunologie

COULD BIOLOGICAL AGGRESSIVITY MARKERS OF BREAST CANCER ALTER THERAPEUTICAL COURSE? (Abstract): The aim of this study is to justify an individual therapeutical attitude in breast cancer, related to diversity of breast tumors, aggressiveness grade and metastatic potential. Between January 2000 - December 2001, 150 patients were admitted with breast cancer (stage II and III) and underwent surgery in our department. We selected 75 cases in our study. In 51 (68%) cases the first therapeutical method was surgery, in 15 (20%) cases surgery was performed after chemotherapy, in 2 (2.66%) cases after radiotherapy and after chemotherapy and radiotherapy in 7 (9.33%) cases. We evaluated several classical factors and new immunohistochemical markers with an important value for diagnosis, prognosis and therapy: oestrogen and progesterone receptors, c-erb B2, pS2 and p53 proteins, von Willebrand factor. Several factors had a predictive role regarding the response to chemotherapy. These predictive factors will improve the histopatological diagnosis. The oncoproteins and hormonal receptors also will evaluate with more accuracy the metastatic risk and will assure a better therapy decision. **Key words**: BREAST CANCER, METASTATIC POTENTIAL, IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKER, THERAPY

De multă vreme, chirurgul s-a întrebat de ce în cadrul aceluiaşi stadiu de boală, la aceeaşi categorie de vârstă, unele bolnave au o supravieţuire mai de durată comparativ cu altele; ba mai mult, unele bolnave în stadiul III al bolii au un prognostic nesperat de bun, comparativ cu alte bolnave în stadiul al II-lea, care mor prin metastaze pulmonare după 14-16 luni postoperator. De asemenea, terapeutul nu a reuşit să-şi explice de ce bolnave cu axilă negativă cu tumori T2 fac metastaze în al II-lea, al III-lea an postoperator şi decedează.

La toate aceste întrebări, în ultimul timp a fost găsit răspunsul prin identificarea unor markeri de agresivitate tumorală.

Ca şi în alte localizări ale cancerului este foarte importantă identificarea bolnavelor cu cancere mamare care pot fi vindecate numai prin tratament local şi, totodată, a bolnavelor care necesită diferite tratamente adjuvante.

Selecţia pacientelor pentru tratamente loco-regionale sau tratamente loco-regionale asociate celor cu vizã sistemică se face în urma unui bilanţ preterapeutic cât mai complet, luând în considerare istoria naturală a bolii, stadiul evolutiv, caracterul de puseu evolutiv, datele furnizate de explorarea imagistică; în urma coroborării acestor elemente putem stabili care va fi prima secvenţă terapeutică şi dacă acea secvenţă este chirurgia tumorii primare şi va stabili dacă se poate face printr-o intervenţie limitată, care să păstreze la maximum anatomia sânului, sau se impune o chirurgie agresivă sub forma extirpării în „bloc” a tumorii cu sânul şi celulolimfadenectomia ganglionilor axilari, uneori cu sacrificii musculare şi cutanate mai mult sau mai puţin întinse.

O tumoră voluminoasă poate să fie explicată printr-o agresivitate deosebit de ridicată, dar şi printr-o istorie naturală de lungă durată la o serie de bolnave.

Certitudinea agresivităţii biologice a tumorii este dată de o serie de markeri biologici care se apreciază din tumora primară, dar şi din ganglionii axilari extirpaţi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost luate în studiu 75 observaţii dintr-un lot de 150 de paciente cu cancere mamare stadiile II şi III, operate în perioada ianuarie 2000 - decembrie 2001.

La 51 observaţii prima secvenţă terapeutică a fost cea chirurgicală, 15 observaţii au primit chimioterapie neoadjuvantă (în formula CMF sau FAC), 2 observaţii radioterapie preoperatorie cu Co^{90}, iar la 7 observaţii s-a recurs la chimioterapie neaoadjuvantă şi radioterapie.

La data intervenţiei, din specimenul obţinut de către chirurg, s-au analizat o serie de indicatori prognostici clasici (dimensiunea tumorii, limitele şi aspectul ei, tipul histologic, gradingul tumoral, reactivitatea stromală, emboli tumorali, extensia în ganglionii axilari), precum şi o serie de factori prognostici noi (receptori hormonali estrogenici şi de progesteron, proteina-estrogen corelată PS2, factorul von Willebrand şi markeri predictivi privind răspunsul la chimioterapie - C-erb B2). Tehnica de marcare imunohistochimică presupune deparafinarea şi tratarea secţiunilor (pentru demascarea antigenului) la 98° C cu soluţia de demascare (Target Retrieval Solution, DAKO). Incubarea se face la 4°C cu anticorpul monoclonal respectiv: Mouse Anti-Human Estrogen Receptor, Mouse Anti-Human Progesteron Receptor, PS2-Protein, C-erb B2-Oncoprotein, Mouse Anti-Human CD34 Class II.

Aceste explorări se înscriu în efortul de estimare a agresivităţii tumorii, a agresivităţii măsurilor terapeutice, dar şi a secvenţializării lor în scopul îmbunătăţirii prognosticului.

Dintre indicatorii prognostici clasici, gradingul tumoral a fost corelat cu starea receptorilor de estrogeni şi progesteron.

Căutând relaţia dintre datele furnizate de anatomia patologică clasică şi imunohistochimie, am constatat de regulă concordanţa, dar au existat câteva cazuri la care indicatorii prognostici noi au schimbat gradul de agresivitate al tumorii. La o bolnavă cu cadranectomie superoexternă pentru un placard diplazic mamar, fără aspecte histopatologice de malignitate, imunohistochimia a constatat un carcinom mamar invaziv; la aceeaşi bolnavă, histopatologic ganglionii axilari s-au găsit invadaţi de către celule plecate de la un melanom, în timp ce imunohistochimia certifică metastazele de la un adeno-carcinom mamar.

La o altă bolnavă, examenul histologic extemporaneu sugerează un hemangiom al piesei de exereză în timp ce examenul la parafină şi imunohistochimia constată un angio-sarcom mamar.

Desigur, micrometastazele ganglionare pot scăpa examenului anatomo-patologic clasic dar imunohistochimia le poate identifica aşa cum au fost găsite la 4 observaţii.

REZULTATE

Receptorii de estrogeni (ER) şi progesteron (PR) au fost studiaţi la 71 observaţii; din acestea, 41 observaţii au avut ER şi PR moderat şi intens pozitivi (2+ şi 3+). Din acest grup cu estrogeni pozitivi, 20 observaţii au avut gradingul tumoral G1, 16 observaţii G2 şi doar 5 observaţii G3. Ca urmare, gradingul redus de malignitate G1 se corelează cu o cantitate mare sau medie a ER şi PR.

La 22 observaţii, ER şi PR au fost negativi, din care 8 observaţii au avut gradingul G2 şi 14 observaţii G3.

La 8 observaţii cu ER şi PR slab pozitivi nu există corelaţie semnificativă cu gradingul tumoral.

Expresia proteinei estrogen-corelată pS2 a fost studiată la 14 observaţii ; din acestea, la 7 observaţii pS2 era pozitiv şi se corela cu ER şi PR intens pozitivi, având semnificaţie de răspuns bun la terapia cu antiestrogeni ; la 3 observaţii pS2 a fost negativ şi se asociază cu ER şi PR negativi, iar la 4 observaţii cu pS2 pozitiv nu au fost lucraţi ER şi PR.

Markerul potenţialului angiogenic (factorul von Willerbrand) a fost studiat la 11 observaţii cu axilă negativă ; la 4 observaţii a fost negativ şi a fost găsit pozitiv la alte 7 observaţii. Bolnavele la care factorul VIII, de angiogeneză vasculară, a fost găsit pozitiv, au risc de metastazare pe cale hematogenă, motiv pentru care necesită chimioterapie adjuvantă.

Dintre markerii privind răspunsul la chimioterapie a fost studiată expresia genei c-erb B2, care se asociază cu un răspuns clinic slab la unele chimioterapice şi la droguri antihormonale (5 - fluorouracil, methotrexat, cytoxan, tamoxifen) şi care în schimb se asociază cu un răspuns clinic bun la antracicline, herceptin. Acest marker, studiat la 58 observaţii, a fost pozitiv la 51 cazuri, la celelalte 7 observaţii fiind găsit negativ.

DISCUŢII

Factorii prognostici standard aplicaţi curent în cancerele mamare sunt cei care astăzi au devenit clasici : starea ganglionilor limfatici axilari, tipul histologic, mărimea tumorii, gradingul histologic şi nuclear, reactivitatea stromei, embolii tumorali.

Din nefericire, nici unul din aceşti factori, singuri sau în combinaţie, nu diferenţiază complet pacientele care pot fi vindecate numai prin tratamentul local, de pacientele a căror cancer va cunoaşte recurenţa. Acesta este motivul pentru care a fost necesară descoperirea de noi factori prognostici (6,7).

Cele mai multe studii cu urmărire de durată au demonstrat că pacientele cu tumori ER pozitive au un interval mai lung fără boală, comparativ cu pacientele cu tumori ER negative (1).

Prezenţa PR este un indicator pentru o cale intactă de răspuns estrogenic, deoarece PR este produs de stimularea estrogenică (5).

Nivelele de ER şi PR sunt invers corelate cu proliferarea celulară (10,11) şi sunt în relaţie directă cu gradul histologic.

Gena pS2 a fost identificată în liniile celulare ale cancerului mamar uman, ca urmare a răspunsului la stimularea estrogenică (9). Proteina sintetizată controlată de gena pS2 poate reflecta starea funcţională a ER şi poate fi atât un factor prognostic cât şi factor predictiv privind răspunsul la terapia hormonală (2,4).

La lotul de bolnave pe care l-am studiat există o concordanţă a pS2 cu ER şi PR pozitivi.

Markerul potenţialului angiogenic (von WILLEBRAND) oferă informaţii despre capacitatea metastazării pe cale venoasă a tumorii. HORAK şi colab. (8) arată puternica corelaţie între conţinutul vascular al tumorii şi metastazele în ganglionii limfatici axilari. În practică, identificarea acestui marker este utilă mai ales la pacientele care nu prezintă metastaze ganglionare (3).

Identificarea acestui marker ar putea să explice evoluţia nefavorabilă a unor paciente în stadiul II de boală cu axilă negativă, care nu fac chimioterapie şi la care apar metastaze pulmonare timpurii.

Oncogena C-erb B2 codifică o proteină receptoare transmembranară. S-a demonstrat că 20-30% din cancerele mamare se însoţesc de amplificarea genei erb B2 şi de supraexpresia proteinei codate de aceasta.

La pacientele C-erb B2 pozitive la care prima secvenţă terapeutică este cea chirurgicală, vor fi evitate tamoxifenul precum şi acele chimioterapice la care se ştie că există un răspuns clinic slab.

Astăzi se ştie că bolnavele cu cancer mamar în stadiul III B, supuse ca primă secvenţă terapeutică chirurgiei, vor avea un prognostic nefavorabil.

O întrebare firească şi care se ridică, cunoscând că agresivitatea bolii nu este imprimată numai de stadiul bolii, este aceea legată de rolul pe care l-ar avea identificarea acestor markeri noi, înaintea aplicării secvenţelor terapeutice dintr-un specimen obţinut prin puncţie, spre exemplu corre biopsy.

În acest sens, autorii îşi propun efectuarea unui studiu prospectiv pe un lot semnificativ de bolnavi a cărui rezultate vor fi comunicate ulterior.

CONCLUZII

1. Aprecierea agresivităţii cancerului mamar numai prin indicatiori clasici, în special anatomo-patologici, nu mai este suficientă.
2. Identificarea ER şi PR corelaţi cu pS2 anticipează răspunsul bolnavei la antiestrogeni şi evită utilizarea inutilă a acestora.
3. Identificarea factorului de angiogeneză tumorală va impune chimioterapia şi la acele bolnave cu axilă negativă, crescând astfel şansa de viaţă.
4. Identificarea c-erb B2 pozitive va impune evitarea în tratament a tamoxifenului şi a acelor chimioterapice care s-au dovedit ineficiente.
5. Imunohistochimia completează adeseori anatomia patologică clasică.

BIBLIOGRAFIE

1. Clark G.M., Mc Guire W.L., Pearson Q.H. et al., Prognostic implication of estrogen receptor content in breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, 1985, 189, 726-728.
2. Foekems.J.A., Rio M.C., Seguin P. et al., Prediction of relapse and survival in breast cancer patients by pS2 protein status, *Cancer Res*, 1990, 50, 3832-3835.
3. Folkman J., What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?, *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82, 4-7.
4. Gion M., Mione R., Pappagallo G.L. et al., PS2 in breast cancer - alternative or complementary tool to steroid receptor status? Evaluation of 446 cases, *Br J Cancer*, 1993, 68, 374-377.
5. Harowitz K.B., McGuire W.L., Pearson O.H. et al., Predicting response to endocrine Therapy in human breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, 1985, 5, 293-296.
6. Hayes D.F., Bast R.C., Desch C.E. et al., Tumor marker utility grading sistem a frame work to evaluate clinical utility of tumor markers., *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88, 1456-1459.
7. Hayes D.F., Trock B., Harris A.L., Assessing the clinical impact of prognostic factors : When is „statistically significant" clinically useful *?*, *Breast Res Treat*, 1998, 52, 305-308.
8. Horak E.R., Leek R., Klen K.N. et al., Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer, *Lancet*, 1992, 23, 755-758.
9. Masiakowski P., Breathnach R., Bloch J. et al, Cloning of cDNA sequences of hormone - regulated genes from the MCF - 7 human breast cancer cell line, *Nucleic Acids Res*, 1982, 10, 7895-7897.
10. Silvestrini R., Cell Kinetics : prognostic and therapeutic implications in human tumors, *Cell Prolif*, 1994, 27, 579-582.
11. Wenger C.R., Beardslee S., Owens M.A. et al, DNA ploidy S-phase and steroid receptors in more than 127000 breast cancer patients, *Breast Cancer Res Treat*, 1993, 28, 9-11.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

THE MULTIPLE TUMOR SYNDROME. PERSONAL EXPERIENCE

Ecaterina Hanganu
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa"Iaşi
School of Medicine
Department of Clinical Hematology
University Hospital "Sf. Spiridon"

THE MULTIPLE TUMOR SYNDROME. PERSONAL EXPERIENCE (Abstract). The multiple tumor syndrome is an unusual pathologic condition, which consists in association of multiple malignancies in the same patient. Seven cases are discussed: two women, five men, aged 32-70 years. The period between the two neoplasias was 2 - 23 years (in 6 cases). In one case the two malignancies appeared concomitantly. The hematological malignancies were: multiple myeloma: 2 cases; chronic granulocytic leukemia: 2 cases; chronic lymphatic leukemia: 3 cases. In four cases, the solid tumor followed the hematological malignancy at variable periods (2 and 4 years). In other two cases, the solid tumors preceeded the hematological malignancy with 2 years, 23 years respectively. The solid tumors were genital cancers, malignant melanoma, spino-cellular carcinoma, thyroid cancer, hemangiosarcoma. In a single case the second tumor was a hematological malignancy too (NHL-diffuse lymphocytic lymphoma). Possible implications of previous therapy and environmental factors are discussed.

Key words: MULTIPLE NEOPLASIA ASSOCIATED, HEMATOLOGIC MALIGNANCIES, SOLID TUMORS.

Multiple neoplasia in the same patient is an uncommon pathological condition. The following statements are considered to be true considering this association: 1. a less aggressive proliferation is followed by a more aggressive one; 2. the development of a second neoplasia might be due to the therapeutical aggression on a peculiar prone oncological background; 3. if the first neoplasia is a hematological disease, it is generally considered as a pre- or paraneoplastic syndrome relative to the second malignancy, which is in the most cases, a solid tumor. The personal casuistry, presented below, has some peculiarities which are susceptible for a more thorough analysis.

MATERIAL AND METHOD

During the 5 years of existence, in Hematology Clinic was recorded about 1,500 hospitalizations per year. We selected the following 7 patients with multiple neoplasia (other patients, with hairy-cell leukemia associated with lung neoplasia, have been excluded from this study due to some evolutive peculiarities):

Case 1. BE, a 60-year old patient, has been hospitalized in 1996 for severely impaired general status. Progressive excruciating osseous pain appeared 6 months earlier. Considered initially as osteoarthritis, he has been diagnosed at admission in the Hematology Department as an IgG secretory *multiple myeloma*, stage III A according to Durie and Salmon criteria. The classic therapy with alkylating agents (Alkeran* or Cyclophosphamide*) associated with corticoid therapy, has been preferred. The Association VAD (Vincristine-Adriblastine-Dexamethasone) was not favored because of the long tern high of cardiac impairment. The complete remission of myeloma has been obtained eight months later. According to randomized trials (1) no maintenance therapy has been applied. Three years later, a massive latero-cervical lymph node enlargement appeared, with concomitant involvement of the rhynopharynx. The double biopsy (rhynopharyngeal and latero-cervical) revealed a *nonHodgkin's diffuse lymphocytic lymphoma*. The COP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) schedule induced a complete remission. During the following year the complete remission of the NHL as well as of the multiple myeloma was maintained. The patient died in September 2000, four years after the clinical onset of the multiple myeloma, still in complete remission of both neoplasias, because of massive digestive bleeding during an empirical alternative therapy.

Case 2. RE, a 55-year old woman, has been diagnosed in 1997 with IgG secretory *multiple myeloma*, stage III A. Previous diagnoses, before admission in the Hematology Department, were chronic hepatitis part of a presumed (but not confirmed) connective tissue disease (hypergammaglobulinemia associated with progressive asthenia and loss of weight, in evolution since 1990). The complete remission of multiple myeloma has been obtained 14 months later using alkylating agents associated with corticoid therapy in a classical schedule. We used no maintenance therapy. Six months later a generalized herpes zoster was diagnosed and a progressive polyneuropathy, peripheral and cranial, developed, with severe functional impairment and secondary cachexia. In 1999 a vaginal carcinoma appeared. The multiple myeloma was still in complete remission. The palliative radiation therapy alleviated the symptoms. The patient died in 2000 because of cerebral metastasis from the vaginal carcinoma.

Case 3. AO, a 65-year old woman, has been admitted in the Hematology Department, in September 1998, for severe intramuscular bleeding in the right arm, secondary to a strenuous physical effort. The clinical examination revealed splenic enlargement (4th degree) and liver enlargement. The laboratory investigations confirmed a *chronic granulocytic leukemia* with thrombocytopenia (45000/ml). During the following two years the evolution has been marked by severe thrombocytopenia. Death (in October 2000) has been due to meningeal bleeding. Twenty-three years earlier, the patient had a *cervical in situ carcinoma*, cured by surgery. No radiation therapy, neither chemotherapy were performed for the genital cancer.

Case 4. TD, a 32-year old man, has been admitted in the Hematology Department in May 1999 for splenic enlargement (2nd degree). The hematological investigation confirmed a *chronic granulocytic leukemia*, but at clinical examination, a firm solitary thyroid nodule suggested an associated neoplasia. The histological examination confirmed a *papillary thyroid carcinoma*. Three years after diagnosis, the patient is under intermittent chemotherapy for chronic granulocytic leukemia and endocrinological periodic survey, with a good functional status.

Case 5. MV, a 60-year old man, was diagnosed in 1997 with *malignant melanoma* in the right eye. It was cured by surgery and radiation therapy, but developed two years later a *chronic lymphatic leukemia* (4th stage according to Rai classification). Five years after the first diagnosis, the patient is still metastases-free, with the lymphoid proliferation is at the same degree and a good general condition.

Case 6. AG, a 70-year old man, has been diagnosed in 1996 with *chronic lymphatic leukemia* (stage 2 according to Rai classification) and admitted in the Hematology Department (1999) due to progression into the 3rd stage according to Rai classification. After two VP (Vincristine + Prednisone) ineffective protocols, a COP protocol has been administered, with evident clinical and biological improvement. During the following year, a bilateral ocular pterygion developed, as well as multiple lentiginous dyschromatic lesions on the skin. In July 2000, a small ulceration on the helix of the left ear developed rapidly, associated with massive, firm and compressive satellite lymph node enlargement and with severe decline in general condition. Biopsy revealed a squamous--cellular carcinoma. The ablation of the ear, associated with local and nodal radiotherapy was ineffective. The patient died 5 months later, with secondary cerebral involvement;

Case 7. MC, a 67-year old man, with periuretral prostatic adenoma and chronic obstruction, has been hospitalized in a Surgery Department (in 1999) for treatment. A *chronic lymphatic leukemia* has been diagnosed (3rd stage according to the Rai classification) and surgery has been delayed of the potential risks associated with hematological disease. During the next year, a painful "hematoma" developed in the left buttock, which deformed the region. A giant hemangiosarcoma was removed in December 2001, but despite chemo- and radiotherapy, the general condition declined. The chronic lymphatic leukemia evolved to the 4th degree. Actually, the patient is alive, but with a poor general status.

RESULTS

The seven cases presented above (5 men, 2 women), with age between 32-70 years, associate a hematological malignancy (namely: multiple myeloma: 2 cases; chronic granulocytic leukemia: 2 cases; chronic lymphatic leukemia: 3 cases) with solid neoplasias. In four cases (no. 1, no. 2, no. 6 and no. 7), the solid tumor followed the hematological malignancy at variable periods (between 2 and 4 years). In other two cases (no. 3 and no. 5), the solid tumors preceded the hematological malignancy with 2 years, 23 years respectively. In a single case (no. 4) the occurence of both neoplasia seems to be concomitant (table I). The solid tumors were genital cancers (2 cases: vaginal and cervical cancer); malignant melanoma, squamo-cellular carcinoma, thyroid cancer, hemangiosarcoma. In the case no. 1, the second tumor was a hematological malignancy too (non-Hodgkin's diffuse lymphocytic lymphoma).

TABLE I
Personal casuistry

Case no./name/sex	Age	1st Neoplasia	2nd Neoplasia	1st/2nd Neoplasia
C1/BE/M	60	1996/MM	1999/NHL-Ly	3 years
C2/RE/F	55	1997/MM	1999/Vag.CC	2 years
C3/AO/F	65	1975/C.Cc	1998/CGL	23 years
C4/TD/M	32	1999/CGL	1999/Thy Cc	concomitant
C5/MV/M	60	1997/MgMel	1999/CLL	2 years
C6/AG/M	70	1996/CLL	2000/SqC	4 years
C7/MC/M	67	1999/CLL	2001/HS	2 years

C.cc = cervical carcinoma; CGL = chronic granulocytic leukemia; CLL = chronic lymphatic leukemia; HS = hemangiosarcoma; MM = multiple myeloma; MgMel = malignant melanoma; NHL-Ly = nonHodgkin's lymphoma, lymphocytic; SqC = squamo-cellular carcinoma; ThyCc = thyroid carcinoma; Vag.CC = vaginal carcinoma

DISCUSSION

The literature considers the development of a second neoplasia in the same patient as an uncommon condition and is quasi-unanimous to affirm that it appears in familial clusters especially for the multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN) (6,9,10,11), or skin (13). Recently, it has been reported (2,5,9) the association between esophageal squamo-cellular cancer and aerodigestive tumors (larynx, oropharynx, oral cavity and respiratory tract) or between gastric carcinoma and respiratory tumors, which are synchronous or metachronous (during the first year after diagnosis). The incidence of the second neoplasia in the same patient was 1.3% to 7.28% in 729 cases of gastric carcinoma and, 261 cases of esophageal squamo--cellular carcinoma respectively. In multiple myeloma too, there are some reported cases with a second malignancy, considered also as an exceptional pathological condition (12) (in 210 patients, diagnosed during 14 years, 13 associations have been observed, namely: breast adenocarcinoma, hepatocarcinoma, cholangiocarcinoma, bladder carcinoma, lung adenocarcinoma and soft tissue sarcoma). Our cases suggest a more aggressive evolution of malignancies, because the first seven cases presented above were observed in a short period (the last four years), only on hospitalized patients with hematological benign and malignant hematological diseases from a total population of about 5 millions inhabitants. Other neoplastic associations from our casuistry (hairy-cell leukemia and solid tumors, Hodgkin's disease and solid tumors) will be discussed elsewhere, because some peculiarities. As favoring conditions, the environmental pollution with ionizing radiation and pesticides should be considered, as well as the previous therapy (7), at least for the cases no. 6 (because alkylators, as radiomimetics, are especially prone to generate skin neoplasias). A more extended investigation is necessary, to reveal some genetic particularities of the patient (8) or of the disease (3), the involvement of viruses (4), some environmental aspects or the chemotherapeutic dose/response/mutagenic associated effects in Multiple Tumor Syndrome. Because of the increasing incidence of multiple neoplasias in the same patient, we suggest to use, as Stratakis proposed (10), the term *Multiple Tumor Syndrome* to describe this peculiar nosological condition, by analogy with MEN syndrome (multiple endocrine neoplasia). Concerning the association of malignancies in the same patient, the first two from the three statements of the literature seem to be true in our cases too: 1. a less aggressive proliferation is followed by a more aggressive one; 2. the development of a second neoplasia might be due to the therapeutical aggression on a peculiar prone oncological background; 3. if the first neoplasia is a hematological disease, it is a pre- or paraneoplastic syndrome relatively to the second malignancy, which is in the most cases, a solid tumor has not been confirmed in our experience.

CONCLUSION

The seven cases presented above which associate hematological malignancies with solid neoplasia (6 cases) and with another hematological malignancy (1 case) suggest the complex pathogenical complexity in the development of a neoplasia. It is important to recognize the association of multiple neoplasia in the same patient (i.e. Multiple Tumor Syndrome) because of therapeutical and prognostic implications.

REFERENCES

1. Beutler E., Lichtamn M.A., Coller B.S. et al., *Williams Hematology*, 6th ed., Ed. McGraw -Hill Medical Publishing Division, New York, 2001.
2. Burton D.J., Sharpe D.A., Saunders N.R., Metachronous pulmonary and oesophageal neoplasia, *Eur J Cardiothorac Surg*; 1999, 15 (5), 726-728.
3. Hartmann J.T., Nichols C.R., Horwich A. et al., Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors, *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92 (1), 54-61.

4. Hording U., Daugaard S., Junge J. et al., Human papilloma viruses and multifocal genital neoplasia, *Int J Gynecol Pathol*, 1996, 15 (3), 230-234.
5. Jimenez C.A., Bujanda F., de Pierola L., Ojeda Perez E. et al., Gastric carcinoma associated with other primary malignant neoplasia. A retrospective study of 25 cases, *Rev Clin Esp*, 2000, 200 (1), 7-11.
6. Perry M.C., Anderson C.M., Dorr V.J., Wilkes J.D., *The Chemotherapy Sourcebook*, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999.
7. De Renzo A., Santoro L.F., Notaro R. et al., Acute promyelocytic leukemia after treatment for non-Hodgkin's lymphoma with drugs targeting topoisomerase II, *Am J Hematol*, 1999, 60 (4), 300-304.
8. Ruiz A., Puig S., Malvehy J. et al., CDKN2A mutations in Spanish cutaneous malignant melanoma families and patients with multiple melanomas and other neoplasia, *J Med Genet*, 1999, 36 (6), 490-493.
9. Schrimer C.C., Gurski R., Castro M.A. et al., Neoplasms associated with esophageal epidermoid carcinoma, *Rev Assoc Med Bras*, 1997, 43 (4), 335-339.
10. Stratakis C.A., Genetics of Carney complexe and related familial lentiginoses and other multiple tumor syndromes, *Front Biosci*, 2000, 5, D 353-366.
11. Stratakis C.A., Ball D.W. A concise genetic and clinical guide to multiple endocrine neoplasias and related syndromes, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000, 13 (5), 457-465.
12. Todoli Parra J.A., Campo Lopez C., Segura Huerta A. et al., Association of multiple myeloma and solid neoplasms. Analysis of 13 cases, *Rev Clin Esp*, 1999, 199 (11), 725-728.
13. Tsao H., Update on familial cancer syndromes and the skin, *J Am Acad Dermatol*, 2000, 42 (6), 939-972.

NOUTATE

ROLUL CALCIULUI ŞI A DIETEI SĂRACE ÎN GRĂSIMI ÎN PROLIFERAREA ŞI DIFERENŢIEREA CELULELOR EPITELIALE

Datele epidemiologice sugerează că dieta îmbogăţită cu calciu şi vitamina D reprezintă un factor de protecţie împotriva neoplasmului de colon. Studiile anterioare au demonstrat că suplimentarea dietei cu calciu sub formă de tablete ca şi regimul sărac în lipide modifică rata de proliferare a celulelor epiteliale colonice, scăzând riscul de apariţie a carcinomului de la înalt la scăzut. Studiul prezentat compară efectele administrării a 900mg/zi calciu (carbonat de calciu) şi administrarea unei diete hipolipidice în două loturi de pacienţi cu risc de a dezvolta un neoplasm de colon. Proliferarea celulară a fost studiată în eşantioane prelevate endoscopic ,din zone cu adenoame plate.la momentul începerii şi terminării perioadei de supraveghere. S-a demonstrat o reducere semnificativă a indexului de proliferare în criptele epiteliale în ambele loturi studiate.Nu au fost depistate modificări a markerilor de diferenţiere celulară (citokeratina AE1 şi mucina acidă). Aceste date indică faptul că suplimentarea cu calciu a dietei ca şi dieta săracă în grasimi modifică riscul de proliferare de la înalt la scăzut Deoarece suplimentarea cu calciu a arătat că reduce recurenţa polipilor colonici adenomatoşi la pacienţii cu risc crescut de a dezvolta neoplasm de colon, datele sugerează că mai bună ar fi asocierea acestuia la dieta săracă în grăsimi (Holt P.R., Wolper C., Moss S.F., Zang K., Lipkin M., Comparison of calcium supplementation or low-fat dairy foods on epithelial cell proliferation and differetiation, *Nutr Cancer*, 2001, 41 (1-2), 150-155).

Gabriela Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

PROFILUL IMUNOFENOTIPIC MATERN ÎN SARCINA NORMALĂ ŞI NAŞTEREA PREMATURĂ

Iolanda Blidaru[1], F. Zugun[2], Corina Cianga[2], E. Carasevici[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie, Maternitatea "Cuza-Vodă"
2 Catedra de Imunologie

MATERNAL IMMUNOPHENOTYPIC PROFILE IN NORMAL PREGNANCY AND PRETERM BIRTH (Abstract). During normal pregnancy, the maternal immune response achieves a split tolerance state towards the fetal allograft, expressed by immunophenotypic profile. This may be impaired in the preterm birth. Our study aimed to analyze the immunophenotypic profiles of the peripheral and retroplacental blood in women with normal pregnancy and preterm birth. Blood leukocyte populations were assessed by flowcytometry in nine normal at term pregnancies, five preterm births and eight nonpregnant controls. Our results showed in normal pregnant women as compared to controls, a significant decreased number of lymphocytes, monocytes and B cells, while granulocytes, T-lymphocytes and the T CD8+ subsets were elevated. The CD4 / CD8 ratio was significantly decreased, especially in the retroplacental blood. The preterm birth group demonstrated a significantly elevated number of lymphocytes and B cells, lower T CD8+ cells and an increased CD4 / CD8 ratio, in comparison with normal pregnancies group. Conclusion: normal pregnancy determines a suppressive immunophenotypic profile that is impaired in the preterm birth suggesting its immunological involvement. **Key words**: IMMUNOPHENOTYPIC PROFILE, PREGNANCY, PRETERM BIRTH, LYMPHOCYTE POPULATIONS

Sarcina normală reprezintă o entitate imuno-biologică particulară datorită modificărilor sistemului imun matern, care asigură toleranţa activă şi specifică a unităţii fetoplacentare, prin instalarea unei imunosupresii selective fără afectarea imunocompetenţei generale materne. Explicaţia fenomenului rezidă, printre altele, şi în constituirea unui profil imunofenotipic particular sistemic şi local, la nivelul versantului matern al interfeţei utero-placentare.

În naşterea prematură, aceste fenomene sunt alterate, antrenând participarea răspunsului imun matern mediat celular, cu perturbarea echilibrului imunofenotipic normal al gravidei şi a calităţilor funcţionale ale celulelor sistemului imun.

Obiectivul studiului prezent a constat în evaluarea modificărilor numerice ale populaţiilor celulare implicate în răspunsul imun la gravide cu sarcina normală, la termen şi cu naştere prematură.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de paciente. În studiul nostru de cohortă, care a avut caracter prospectiv, au fost incluşi 22 de subiecţi, reprezentând 9 gravide cu sarcina normală la termen şi naşterea declanşată (lotul B), 5 gravide cu naştere prematură în travaliu (lotul C) şi 8 martore (lotul A), adică femei sănătoase, negravide, de vârstă fertilă, non-utilizatoare de contracepţie hormonală. Pentru gravidele din lotul B, criteriile includerii în studiu au fost :

vârsta gestaţională între 38-40 săptămâni, naşterea declanşată, absenţa oricărei patologii (clinic şi paraclinic); pentru lotul C, criteriile au fost: vârsta gestaţională (anamnestic, clinic şi ecografic) între 29-37 săptămâni, naşterea declanşată. Datele clinice ale loturilor studiate sunt redate în tabelul I.

Prelevarea probelor. Determinările au fost efectuate pe sânge venos periferic şi uterin heparinat, recoltat la naştere, la gravidele din loturile B şi C, la lotul A fiind prelevate numai probe de sânge periferic.

Metoda. Pentru stabilirea profilului imunofenotipic, am utilizat metoda citometriei în flux, etapele de lucru fiind: prepararea suspensiilor celulare, marcarea celulelor cu anticorpi monoclonali cuplaţi cu fluorocromi (reactivi produşi de firma COULTER - USA), conform protocolului din tabelul II, analiza instrumentală, efectuată cu aparatul EPICS XL4 (COULTER - USA), analiza rezultatelor fiind efectuată prin raportarea procentului de celule pozitive pentru un anumit marker la populaţia totală de limfocite.

Rezultatele au fost prelucrate statistic prin aplicarea testului T Student, cu o corecţie corespunzătoare dimensiunilor loturilor, considerând semnificativ p < 0,05.

REZULTATE

Rezultatele investigaţiei flow-citometrice asupra populaţiilor celulare implicate în răspunsul imun, respectiv limfocite totale, monocite, granulocite, limfocite T totale, limfocite B, limfocite NK şi a subpopulaţiilor limfocitelor T, adică limfocitele T CD 4 + (helper), T CD 8+ (citotoxic / supresor) şi a raportului CD 4 / CD 8 sunt prezentate în tabelul III, unde, pentru fiecare din loturile studiate, valorile reprezintă media ± deviaţia standard.

Conform rezultatelor noastre, evoluţia normală a sarcinii antrenează o reducere semnificativă a numărului de limfocite totale atât în sângele periferic (p<0,001) cât şi în cel uterin (p<0,001), între aceste două compartimente neexistând diferenţe semnificative. O reducere considerabilă înregistrează şi numărul de monocite prezente în periferie (p<0,01), dar mai accentuată în sângele uterin (p<0,001). În schimb, este evidentă creşterea numărului de granulocite, aflate în concentraţii practic egale în ambele compartimente investigate.

Dintre populaţiile limfocitare, numărul de limfocite T manifestă o creştere, semnificativă statistic (p<0,05) atât în sângele periferic cât şi în sângele retroplacentar (p<0,001), iar proporţia de limfocite B scade semnificativ, atât în periferie (p<0,001) cât şi local (p<0,001), în timp ce numărul de limfocite NK rămâne constant.

TABEL I

Parametrii clinico-biologici ai loturilor de studiu

Parametru	Lot		
	Martor (lotul A) n=8	Sarcini normale la termen (lotul B) n=9	Naşteri premature (lotul C) n=5
Vârsta (ani)	26,625±3,58	27,44±3,88	26±3,873
Vârsta gestaţională (săptămâni)	-	39,33±0,87	33±3,162
Avorturi	0,5±0,533	1,67±2,83	1,6±2,302
Naşteri	0,25±0,463	2,56±2,65	3±2,739
Greutatea nou-născutului (g)	-	3028±425,78	1841,67±744,6
Scor Apgar	-	9,11±1,05	6,4±2,7
Hb (g %)	13,143±0,264	11,133±0,482	10,44±2,1
Ht (%)	39,57±0,535	37,11±1,054	32,4±6,11
Leucocite (/mm^3)	5895,7±784,07	9455,56±1647,81	9340±2981,27
Glicemie (mg %)	0,707±0,108	0,773±0,079	0,744±0,062
Uree serică (mg %)	0,316±0,053	0,238±0,035	0,232±0,048

Valorile reprezintă media ± deviaţia standard

TABEL II

Protocolul de imunofenotipare

Antigen membranar	Anticorp monoclonal	Populaţia leucocitară
CD 2	CD 2 / RD1 (T11) CD 2 / FTIC (T11)	limfocite T şi NK
CD 3	CD 3 / ECD (CD 3) CD 3 / FITC (CD 3)	limfocite T totale
CD 4	CD 4 / RD1 (T4) CD 4 / FITC (T4)	limfocite T helper şi monocite
CD 8	CD 8 / FITC (T8)	limfocite T citotoxice şi parţial NK
CD 14	CD 14 / RD1 (Mo-2)	monocite
CD 20	CD 20 / FITC (B1)	limfocite B
CD 45	CD 45 / FITC (KC56)	leucocite
HLA-DR	HLA-DR / RD 1 (13)	limfocite B, monocite, limfocite T activate (T helper şi T citotoxic)

TABEL III

Profilul imunofenotipic la negravide, gravide normale şi naşteri premature

Parametru	Martor n=8	Sarcini la termen n=9		Naşteri premature n=5	
		Periferie	Uter	Periferie	Uter
Limfocite totale	26,06±3,87	11,37±4,36	13,11±4,62	17,48±5,26	20,2±7,94
Monocite	8,15±2,68	5,06±2,37	3,7±1,79	5,2±1,64	3,62±1,37
Granulocite	64,79±4,89	83,37±6,17	82,91±5,58	77,28±4,96	76,06±7,42
Limfocite T	73,73±8,24	80,87±4,52	81,3±6,76	77,4±7,19	77,84±7,16
Limfocite B	9,81±2,69	6±1,55	4,5±1,99	11,98±9,03	7,62±3,76
Limfocite NK	14,99±6,93	13±5,77	14,08±6,21	10,52±4,61	14,42±7,66
Limfocite T CD 4+	45,2±6,4	43,19±7,66	42,63±5,19	43,44±5,8	41,98±11,99
Limfocite T CD 8+	29,84±4,95	32,31±7,131	35,18±8,75	29,14±4,87	30,72±7,35
Raport CD 4 / CD 8	1,57±0,45	1,43±0,51	1,29±0,42	1,512±0,27	1,49±0,69

Valorile reprezintă media ± deviaţia standard

În timp ce subpopulaţiile limfocitare T CD4+ înregistrează o uşoară tendinţă la scădere, limfocitele T CD 8+ cresc în periferie într-o măsură mai mică, iar în sângele uterin mai evident, dar nesemnificativ statistic (p>0,05), ceea ce face ca raportul CD 4 / CD 8 să fie diminuat faţă de martori.

Comparativ cu sarcina normală, în naşterea prematură, diminuarea numărului de limfocite totale este mai atenuată, atât în periferie, cât mai ales local, numărul de monocite este similar, iar granulocitele scad, dar nesemnificativ în ambele compartimente. În cadrul populaţiilor limfocitare, limfocitele B cresc atât în sângele periferic cât şi în cel uterin, limfocitele T scad nesemnificativ în ambele compartimente, iar limfocitele NK scad uşor în sângele periferic dar rămân în proporţie nemodificată în sângele uterin. Datorită valorilor sensibil egale cu cele din sarcina normală ale T CD 4+ şi scăderii înregistrate de T CD 8+, raportul CD 4 / CD 8 marchează o creştere.

DISCUŢII

Sarcina normală determină modificări ale profilului imunofenotipic matern. Cercetările întreprinse de diferiţi autori asupra subseturilor limfocitare materne ca expresie a profilului imun în cursul gestaţiei normale au dus la rezultate relativ contradictorii. Astfel, majoritatea cercetătorilor au evidenţiat o scădere mai mult sau mai puţin importantă a populaţiei de limfocite B (2,4,7,9,10), aspect susţinut şi de rezultatele noastre, atât în sângele periferic, cât şi în cel uterin, compartiment puţin studiat în literatură.

Menţinerea numărului de celule NK la valori similare celor de la negravide constatată în studiul prezent şi în alte studii (7), sau scăderea sa (1,10) pledează pentru starea de imunosupresie maternă din sarcina normală.

Deşi investigarea subpopulaţiilor limfocitare T CD4+ şi T CD8+ s-a soldat, conform datelor din literatură, cu rezultate oarecum neconcordante, trebuie remarcată constatarea repetată a scăderii raportului CD4 / CD8 (5) prin creşterea numerică a limfocitelor T CD8+ (2,6,9). Acest aspect, confirmat şi de rezultatele noastre, în special în sângele retroplacentar, reprezintă un important indice al imunoactivării citotoxicităţii, fiind constant crescut în rejetul allogrefelor.

Deşi naşterea prematură este o afecţiune foarte frecventă, cu etiologie heterogenă şi modificări placentare de tipul infecţiei ascendente şi ischemiei, investigarea modificărilor profilului imunofenotipic matern constituie un aspect puţin studiat în literatură. În acest sens, studiul nostru evidenţiază în ambele compartimente investigate creşterea semnificativă a numărului de limfocite B şi scăderea numărului de limfocite T CD8+, cu creşterea consecutivă a raportului CD 4 / CD 8 până la valori similare negravidelor; celulele NK se menţin practic nemodificate numeric, aspect comunicat şi în literatură (3,8).

Atât rezultatele studiului prezent, cât şi datele din literatură converg spre opinia lui Wegmann şi colab. (1993) care postulează că unitatea feto-placentară este protejată datorită modulării secreţiei de citokine (11). Această modulare sau deviere imunologică implică comutarea de la imunitatea celulară la cea umorală. Candidaţii probabili, propuşi ca mediatori ai acestei imunomodulări sunt: PIBF (progesterone induced blocking factor), factorii supresori placentari şi de origine trofoblastică şi citokinele, între care interleukina - 10 şi TGF b2 (factorul de creştere şi transformare b2), ambele având roluri imunoreglatoare în menţinerea balanţei reactivităţii imunologice.

CONCLUZII

Evaluarea prin citometrie în flux a populaţiilor limfocitare din sângele periferic şi uterin al gravidelor cu sarcina normală la termen demonstrează existenţa unei stări de imunosupresie a răspunsurilor materne mediate celular.

În naşterea prematură, se produce o alterare a profilului imunofenotipic normal matern, în sensul diminuării mecanismelor de supresie.

BIBLIOGRAFIE

1. Castilla J.A., Rueda R., Vargas M.L., Gonzalez-Gomez F., Garcia-Olivares E., Decreased levels of circulating CD4+ T lymphocytes during normal human pregnancy, *J Reprod Immunol*, 1989, 15 (2), 103-111.
2. Chiovschi S., Vasile C., Vasile M., Immunologic implications in preeclampsia. Maternal - Fetal Risk in Gestosis, *CIC Edizioni Internazionali*, 1996, 129-132.

3. Kaminski K., Wiktor H., Oleszczuk J., Natural cytotoxicity of CD16+ lymphocytes in women with selected states of pregnancy pathology, *Ginekol Pol*, 1995, 66 (4), 193-197.
4. Kuhnert M., Strohmeier R., Stegmuller M., Halberstadt E., Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998, 76 (2), 147-151.
5. Marinoni E., De Pita O., Bresadola M., Ippoliti F., Di Iorio R., Cell-mediated immunity imbalance in pregnancy-induced hypertension, *Gynecol Obstet Invest*, 1994, 38, 236-240.
6. Mikyas Y., Aziz N., Harawa N., Gorre M., Neagos N., Nogueira M., Wafer D., Dillon M., Boyer P.J., Bryson Y.J., Plaeger S., Immunologic activation during pregnancy: serial measurement of lymphocyte phenotype and serum activation molecules in HIV-infected and uninfected women, *J Reprod Immunol*, 1997, 33 (2), 157-170.
7. Moncharmont P., Bonnard M., Bernaud J., Rigal D., Mellier G., Monier J.C., Study of the immune profile of pregnant women, *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1992, 21 (2), 214-218.
8. Szekeres-Bartho J., Hadnagy J., Csernus V., Balazs L., Magyarlaki T., Pacsa A.S., Increased NK activity is responsible for higher cytotoxicity to HEF cells by lymphocytes of women with threatened preterm delivery, *Am J Reprod Immunol Microbiol*, 1985, 7 (1), 22-26.
9. Voiculescu C., Trăilă C., Bădulescu F., *Imunologia sarcinii normale şi patologice*, Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1993.
10. Watanable M., Iwatani Y., Kaneda T., Hidaka Y., Mitsuda N., Morimoto Y., Amino N., Changes in T, B, and NK lymphocytes subsets during and after pregnancy, *Am J Reprod Immunol*, 1997, 37 (5), 368-377.
11. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R., Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunology Today*, 1993, 14 (7), 353-356.

NOUTATE

TERAPIA GENICĂ ÎN TUMORILE HEPATICE PRIMARE ŞI METASTATICE

Carcinomul hepatocelular şi metastazele hepatice ale neoplasmelor digestive nu beneficiază de o terapie eficace. Terapia genică este o soluţie promiţătoare şi se bazează pe introducerea materialului genetic în celule în scopul de a obţine un efect biologic curativ. Ca vectori pot fi utilizate adenovirusurile care pot fi eficiente pentru inserţia de informaţii genetice într-o varietate de celule maligne atât "*in vivo*" cât şi "*in vitro*". Pe modele animale au fost imaginate multiple metode de tratare a cancerului incluzând înlocuirea în tumori a unor gene supresoare, activarea selectivă a unor prodroguri, imunoterapia genetică, acţiuni antiangiogenice. Enzimele folosite pentru activare genetică includ timidin kinaze (tk) virale care pot activa nucleozide ca ganciclovirul. S-a demonstrat eficacitatea sistemului tk/ganciclovir în tratamentul carcinomului hepatocelular şi al metastazelor hepatice de la cancerul colorectal în modele experimentale. Interleukina-12 (IL-12) este una dintre cele mai potente citokine în stimularea imunităţii antitumorale; în studii efectuate pe modele de cancere hepatice primitive şi metastatice s-a demonstrat că administrarea intratumorală de IL-12 activează celulele NK, induce imunitate antitumorală specifică şi are efect antiangiogenic, determinând regresia tumorală. În concluzie, metodele de terapie genică sunt eficiente pe modele animale dar studiile clinice rămân să stabilească dacă pot fi aplicate în siguranţă şi în practica medicală curentă (Sangro B., Qian C., Schmitz V., Prieto J., Gene therapy of hepatocellular carcinoma and gastrointestinal tumors, *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 963, 6-12).

Gabriela Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

MENINGITA CU *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* - EXPERIENŢA CLINICII DE BOLI INFECŢIOASE IAŞI ÎN PERIOADA 1984-2001

Carmen Corcaci, V. Luca, Tatiana Turcu, Doina Mihalache, Carmen Dorobăţ, Ficioru Oana
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Boli Infecţioase

HAEMOPHILUS INFLUENZAE MENINGITIS - THE EXPERIENCE OF INFECTIOUS DISEASES DEPARTMENT BETWEEN 1984-2001 (Abstract) Our paper presents a clinico-biological and therapeutical study of the cases admitted in Infectious Diseases Hospital between January 1984-December 2001. We studied the records of all the patients that suffered from meningitis with *Haemophilus influenzae*. In above mentioned period 40 cases of *Haemophilus influenzae* meningitis was admitted; 6 patients (15%) died. A number of 13 cases was registered for the first five years, mainly in the childhood-32 cases (80%) for infants. Bacteriological diagnosis was made by bacterioscopia for 16 patients, bacteriological cultures-30 patients, latex test, performed in the last five years, in 8 cases. In patients who died, the bacteriologic culture was positive in 5 cases and bacterioscopia in 4 cases. The therapy was performed in resonance with antibiograme results for the involved strains. The *Haemophilus influenzae* meningitis is an acute and severe disease of the childhood, with an important risk of death, despite the rigorous therapeutical measures. **Key words**: MENINGITIS, *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*, THERAPY.

Meningita cu *Haemophilus influenzae* reprezintă o urgenţă medicală ceea ce impune recunoaşterea imediată şi instituirea precoce a terapiei antimicrobiene şi suportive.

Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae şi *Haemophilus influenzae* reprezintă mai mult de 50% din agenţii meningitelor bacteriene. Vârsta de risc pentru această afecţiune este a copiilor între 6 luni şi 6 ani, precum şi a adulţilor cu apărare deficitară imunologică, în general vârsta a treia, cu diminuarea specifică a mecanismelor de apărare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am analizat retrospectiv foile de observaţie a pacienţilor cu meningită cu *Haemophilus influenzae* internaţi în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi pe o perioadă de 18 ani, între ianuarie 1984 - decembrie 2001. Am urmărit parametrii clinico-biologici în evoluţia desfăşurării bolii, precum şi datele bacteriologice sau terapia instituită.

REZULTATE

În perioada celor 18 ani studiaţi au fost spitalizaţi 40 pacienţi cu meningită cu *Haemophilus influenzae*, din care au decedat 6 pacienţi, ceea ce reprezintă 15% din cazuri. În Clinica de Boli Infecţioase Iaşi în aceast interval au fost spitalizate un total de 1692 de meningite bacteriene şi s-au înregistrat 185 decese (19%). Distribuţia medie anuală a meningitei cu *Haemophilus influenzae* este de 2,22%, dar distribuţia reală anuală (fig. 1) arată o polarizare a cazurilor spre începutul intervalului studiat, cu 13 cazuri în primii 5 (32,5%) şi numai 6 cazuri in ultimii 5 ani (15%).

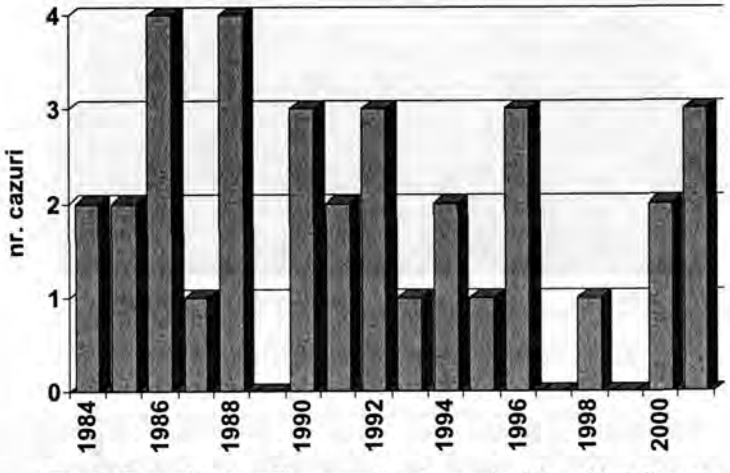


Fig 1. Repartiţia anuală a cazurilor de meningită cu *H. influenzae*

Acelaşi aspect a fost sesizat şi în cazul celor 6 decese, 4 dintre acestea înregistrându-se în primii 5 ani ai intervalului.

Cei mai mulţi dintre pacienţi au fost de sex masculin (82,5%) şi au provenit din mediul rural (75%), confirmând şi pe lotul nostru datele din literatura de specialitate care arată că boala este de două ori mai frecventă la sexul masculin.

Repartiţia pe grupe de vârstă arată că două treimi din cazuri o reprezintă sugarii, urmat de grupa de vârstă 1-5 ani, ca peste 5 ani să se înregisteze numai 2 cazuri, cel mai mare dintre copii fiind de sex masculin cu vârsta de 9 ani. Analizând vârsta pacienţilor decedaţi, se constată o regresie aritmetică - 3 cazuri în primul an de viaţă, 2 cazuri la vârsta preşcolară, 1 caz în vârstă de 67 ani (fig. 2).

Prin corelarea simptomatologiei clinice, debutului afecţiunii şi a antecedentelor personale patologice, pentru majoritatea pacienţilor (30 cazuri) s-a dedus că infectarea meningelui s-a făcut pe cale hematogenă de la un focar de vecinătate - otite, angine, la care s-a adăugat scăderea imunităţii consecutivă rujeolei (2 cazuri), viroze respiratorii şi pneumopatii repetate în antecedentele imediate (11 cazuri).

Majoritatea pacienţilor s-au internat în primele 3 zile de boală, debutul fiind mai puţin zgomotos decât în cazul meningitei meningococice de exemplu, pretând la confuzii în ambulator cu alte afecţiuni, cel mai adesea de căi respiratorii superioare.

Simptomatologia evocatoare a constat în febră, varsături, frison, cefalee, sindrom meningian şi semne neurologice (ptoza palpebrală, strabism convergent), somnolenţă, agitaţie.

La prima puncţie lombară efectuată în clinica noastră, LCR-ul a fost opalin sau purulent în 28 cazuri, cu o polinucleoză ce a depăşit 50% la 25 pacienţi şi cu albuminorahie peste 0,5 g/mmc în 11 cazuri. Testele de inflamaţie au fost modificate în sensul creşterii peste 10000/mmc a leucocitelor la 32 pacienţi şi a VSH-ului peste 20 mm/h în 23 cazuri.

Diagnosticul etiologic de certitudine s-a realizat prin examene bacteriologice de calitate: bacterioscopia directă a fost pozitivă în 16 cazuri, culturile s-au pozitivat în 30 cazuri, iar reacţia latex-aglutinare a fost pozitivă în 8 cazuri. În anul 1992 s-a izolat o tulpină moderat sensibilă la Ampicilină, în rest toate tulpinile izolate, chiar şi în cazul deceselor, au fost sensibile la acest antibiotic.

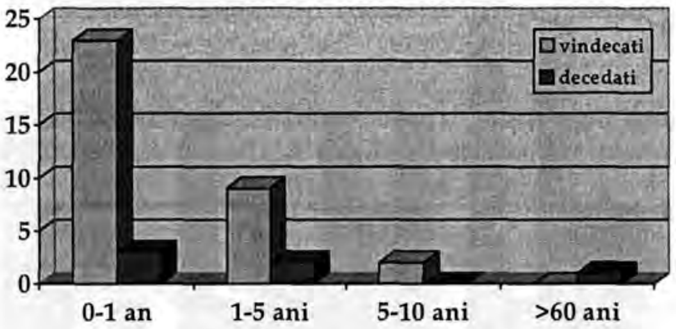


Fig 2. Repartiţia pe grupe de vârstă a cazurilor

Terapia de primointenţie, în primii cinci ani ai intervalului se realiza de regulă cu asocierea Clorocid + Ampicilină (8 cazuri) urmată de asocierea Penicilina G + Clorocid (3 cazuri), în ultimii ani câştigând teren administrarea de cefalosporine de generaţia III - 5 bolnavi internaţi în ultimii cinci ani (6).

Administrarea locală de antibiotic s-a utilizat mai ales în primii ani ai intervalului studiat, la 6 pacienţi din cei vindecaţi şi la 3 cazuri decedate, în ultimii ani fiind complet abandonată.

DISCUŢII

Studiul efectuat relevă experienţa Clinicii de Boli Infecţioase Iaşi privind meningita cu *Haemophilus influenzae* pe o perioadă importantă de timp, ultimii 18 ani. Având în vedere că în SUA, statisticile au arătat prezenţa într-un procent ridicat a meningitei cu *Haemophilus influenzae,* mai ales la copil (17-31%), putem afirma că există variaţii regionale, factori climato-geografici care influenţează răspândirea afecţiunii (3, 4, 5). Cu toate că datele referitoare la ţara noastră relevă un număr mic de cazuri, acest bacil Gram-negativ aparţine în continuare triadei etiologice clasice a meningitelor purulente, alături de *Neisseria meningitidis* şi *Streptococcus pneumoniae*. Totuşi, un studiu recent în arealul nostru arată pe o perioadă de 15 ani devansarea acestei etiologii de către meningita cu *Staphylococcus aureus* şi plasarea meningitei cu *Haemophilus influenzae* pe locul patru, fapt deosebit de important în practică (2).

Predominanţa cazurilor se semnalează pentru sexul masculin şi la copilul mic, peste vârsta de 10 ani, neregăsindu-se nici un caz. Condiţiile socio-economice scăzute, ca şi nivelul redus de educaţie generală medicală a populaţiei rurale fac din aceasta furnizoarea importantă a cazuisticii noastre.

Pentru realizarea diagnosticului precoce corect, îşi aduce un aport important cercetarea focarelor septice primare sau factorii predispozanţi, alături de examenele bacteriologice corect realizate şi instituirea unei terapii etiologice adecvate, ţintită şi cu bună penetrabilitate în spaţiul subarahnoidian (1, 7). Aceasta a condus la vindecarea pacienţilor şi la mortalitate 0 după anul 1997.

CONCLUZII

Meningita cu *Haemophilus influenzae* rămâne a treia cauză de meningită bacteriană a copilului de vârstă prescolară şi a sugarului, dar numărul cazurilor este în descreştere în ultimii ani pentru zona noastră. Tulpinile circulante nu şi-au modificat sensibilitatea în cursul timpului, iar o terapie corectă de la început a dus la vindecare de 100% a cazurilor în ultimii patru ani.

BIBLIOGRAFIE

1. Chiotan M., Tratamentul meningitelor, *Medicina Modernă*, 1996, 1, 4-5.
2. Corcaci C., *Actualităţi în terapia meningitelor purulente*, Teză doctorat, Iaşi, 2001.
3. Grenier B.M., Meningites a Haemophilus influenzae chez l'enfant, *Med Mal Infect*, 1985, 13, 164.
4. Moxon R., Haemophilus influenzae, in: *Principles and Practice of Infectious Disease*, Mandell-Douglas-Benett's eds., IVth edit., Ed. Churchill Livingstone, 1995, 1026-1032.
5. Orin S., Schwartz B., The rationale for population-based surveillance for Haemophilus influenzae type b meningitis, *Ped Infect Dis J*, 1998, 17, S195-198.
6. Price A., Infectious Diseases, in: *Nelson's Essentials of Pediatrics*, IInd edit, Ed. R.E. Behrman, 1994.
7. ***, Effects of cefotaxime or ceftriaxone treatment on nasopharingeal *Haemophilus influenzae* type b colonization in children, *Ped Infect Diseas J*,1996, 15, 561-565.

NOUTATE

VINUL ALB POATE INDUCE UN REFLUX GASTROESOFAGIAN PRIN AFECTAREA CLEARANCE-ULUI ESOFAGIAN

Conform unui recent studiu, vinul alb poate induce un reflux gastroesofagian (RGE) prin tulburări ale clearance-ului esofagian şi poate determina episoade repetate de reflux. O echipă de cercetători din Munchen a urmărit patogenia refluxului indus de vinul alb. 12 voluntari sănătoşi au primit 300 ml vin alb sau apă degazată împreună cu un prânz standard. pH-ul şi motilitatea esofagiană au fost monitorizate timp de 90 minute postprandial. Analiza motilităţii s-a realizat pentru perioadele cu şi fără reflux. S-a decelat o creştere semnificativă a duratei în care pH-ul acid este mai mic de 4, a frecvenţei refluxului şi prelungirea acestuia. Nu au existat modificări ale motilităţii pentru vin şi apă, în intervalul dintre episoadele de reflux. In timpul RGE frecvenţa contracţiilor peristaltice după ingestia de vin alb a fost semnificativ redusă datorită deglutiţiei netransmise. În plus, intervalul de timp până la apariţia primei unde peristaltice, după un episod de reflux, a fost prelungit după ingestia de vin alb. Proporţia episoadelor de RGE cu contracţii simultane şi cu peristaltică ineficientă, a fost mai mare după consumul de vin alb. În mod similar, proporţia de RGE cu «re-reflux» a fost crescută. Numărul undelor peristaltice necesare pentru creşterea pH-ului peste 4 a fost semnificativ diferit pentru episoadele determinate de ingestia de vin comparativ cu ingestia de apă. Numărul undelor a fost similar, când s-au urmărit motilitatea după ultimul episod de re-reflux până la creşterea pH-ului peste 4. Concluzii: Episoadele de RGE induse de vinul alb au o durată de 2 ori mai mare. În primul rând, vinul alb determină o alterare a clearance-ului esofagian datorită creşterii contracţiilor simultane şi unei peristaltici ineficiente. Al doilea mecanism este cel legat de apariţia unor episoade de RGE la nivel esofagian când pH-ul este acid după un episod anterior de reflux (Pehl C., Frommher M., Wendl B., Pfeiffe A., White wine induces gastroesofageal reflux through esophageal disturbances. Gastroesophageal reflux induced by white wine: the role of acid clearance and «re-reflux», *Am J Gastroenterol*, 2002; 97 (3), 561-567).

Ingrid Popa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

LEPTOSPIROZA - ASPECTE CLINICO-BIOLOGICE ŞI TERAPEUTICE (STUDIU PE 256 CAZURI)

Mihaela Cătălina Luca, Carmen Dorobăţ, Carmen Corcaci, Roxana Scurtu, V. Luca, Doina Mihalache
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Boli Infecţioase

LEPTOSPIROSIS - CLINICO-BIOLOGICAL AND THERAPEUTICAL ASPECTS - STUDY OF 256 CASES (Abstract): Leptospirosis is a zooantroponosis manifested as an infectious disease with a severe evolution, with liver and renal failure and hemorrhagic manifestation. The aim of this study was to present the clinico-biological investigation and the therapeutical aspects of 256 cases of leptospirosis admitted in the Infectious Diseases Hospital Iasi during 4 years (1998-2001). The diagnosis was based on the study of clinico-biological and therapeutical parameters (risk factors, fever, mialgia, headache, algic, eruptive, meningeal, hepato-renal, hemorrhagic syndromes with the serological evidence of the serotypes of leptospirosis); most of the cases were registered in 1998 (23% cases), in adults (31,2%) and male (75,22%). All the patients were serologic confirmed with leptospirosis (RAL and RFC), and *L.icterohaemorhagiae* was isolated most frequently. The standard anti-leptospirosis treatment was administered with favorable evolution; 6 deaths were registered from the severe forms of the disease. The leptospirosis is an emergent disease with the possibility of severe evolution in some forms, with liver and renal failure. **Key words**: LEPTOSPIROSIS, LIVER AND RENAL FAILURE, MYALGIA

Leptospiroza – zoonoză frecvent întâlnită în ţara noastră, realizează tablouri clinice variate. Lucrarea a avut drept scop evidenţierea aspectelor clinico-biologice şi terapeutice a leptospirozelor spitalizate în Clinica de Boli Infecţioase pe o durată de 4 ani (1998-2001).

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost analizate retrospectiv 256 cazuri de leptospiroză internate în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi în perioada 01.01.1998 - 01.01.2001, prin evaluarea parametrilor: vârstă, sex, mediu de provenienţă, factori de risc, manifestări clinice, examene paraclinice, terapie şi evoluţie clinică. Au fost studiaţi şi factorii de risc în relaţia profesie - îmbolnăvire, atrăgând atenţia asupra caracterului de boală profesională a leptospirozei.

Repartiţia cazurilor pe ani calendaristici arată o variaţie nesemnificativă a numărului de cazuri, cele mai multe înregistrându-se în 2001 (36,32%) (tabelul I).

Analiza morbidităţii prin leptospiroză arată o creştere a acesteia, în contrast cu mortalitatea care a scăzut.

Îmbolnăvirea de leptospiroză a survenit mai frecvent în anotimpul cald, care a totalizat 71,06 % din cazuri.

Lotul de pacienţi luat în studiu a fost constituit din 16 copii şi 240 adulţi, cu vârste cuprinse între 9 şi 72 ani, incidenţa maximă fiind la grupa de vârstă a adulţilor (35-40 ani cu 31,2% cazuri), urmată de grupa de vârstă a tinerilor (21-30 ani - cu 24,6% cazuri), comparativ cu grupa de vârstă a vârstnicului >60 ani cu 7% cazuri (tabelul II).

TABELUL I

Repartiţia pacienţilor pe ani calendaristici

Anul	1998	1999	2000	2001	Total
Nr.cazuri	53	54	51	98	256
%	20,7	23	19,9	36,3	100

TABELUL II

Repartiţia cazurilor de leptospiroza pe grupe de vârstă

Vârsta (ani)	0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60
Nr.cazuri	21	63	80	42	32	18
%	8,2	24,6	31,2	16,4	12,5	7

În ceea ce priveşte repartiţia pe sexe, se remarcă incidenţa net superioară a bolii la sexul masculin cu 193 de cazuri, reprezentând 75,33%.

Relaţia dintre profesie şi îmbolnăvirea de leptospiroză reţine atenţia prin predominanţa meseriilor ce predispun la îmbolnăvire, cum ar fi: lucrători din zootehnie, instalatori sanitari, muncitori din agricultură, abatoare etc. Aceste profesii au avut ca factor de risc comun contactul cu şobolanii, alte animale infectate sau cu dejectele lor. Se poate spune că leptospiroza are caracter de boală profesională.

Din punct de vedere clinic, la lotul de pacienţi studiaţi se remarcă debutul brusc la peste 74% cazuri, boala apărând în plină sănătate şi debutul insidios în 25,10% cazuri. Simptomele cele mai frecvente la debutul leptospirozei au fost: febra - 96,87%, mialgiile - 88,67%, cefaleea - 81,64%, frisoanele - 73,82%. În perioada de stare a bolii sindromul algic a fost prezent la peste 90% pacienţi, cu următoarele simptome: cefaleea (80%), mialgiile intense şi generalizate la 90% pacienţi, durerile abdominale la 35% cazuri, artralgiile - 35%. Sindromul eruptiv a fost prezent în 35% cazuri, clinic constatându-se manifestări la nivelul mucoaselor (hiperemie conjunctivală - 31%, congestia faringelui - 2,7% cazuri), iar manifestări la nivelul tegumentelor - congestia difuză a feţei şi jumătatea superioară a toracelui (20% cazuri).

Sindromul meningean a fost întâlnit la 32% de bolnavi şi s-a manifestat clinic şi biologic prin modificări caracteristice ale lichidului cefalorahidian.

Sindromul hemoragic a fost prezent în 14,45% din cazuri şi s-a exteriorizat, sub formă de gingivoragii - 7 cazuri, epistaxis - 16 cazuri, hematemeză şi/sau melenă în 6 cazuri, sau chemozis conjunctival (1 caz).

Hepatopatia leptospirotică a fost reprezentata de hepatomegalie moderată însoţită sau nu de icter şi a fost prezentă la 80% dintre bolnavii icterici luaţi în studiu. La pacienţii anicterici serotipul majoritar a fost *L. pomona* - 57%, urmat de *L. icterohaemoragiae* (21,42%) şi *L. wolfi* (1,42%), la bolnavii icterici ordinea fiind inversată: *L. icterohaemoragiae* (80,76%) şi celelalte serotipuri cu câte 3,8% cazuri. Bilirubinemia a fost crescută la 25,78% bolnavi, cu valori între 15 şi 230 mg/l, cu o creştere rapidă şi o durată între 6 şi 28 zile.

Afectarea renală a fost prezentă la aproximativ 70% dintre bolnavii urmăriţi şi a avut intensitate diferită. Oligoanuria a survenit în 28,12% cazuri, în majoritate, după a 5-a zi de boală, iar anuria a marcat evoluţia formelor grave de leptospiroză cu icter sever şi hemoragie. Cincisprezece bolnavi au efectuat dializă peritoneală cu evoluţie favorabilă şi reluare completă a funcţiei renale.

Diagnosticul de boală a fost stabilit pe criterii clinice şi confirmat prin examene paraclinice şi în special serologice.

Examenul hematologic a relevat leucocitoză peste 10.000/mm^3 în 13,82% cazuri, cu neutrofilie de până la 90% în toate cazurile. Anemia a fost întâlnită în 4,29% cazuri, cu valori ale hemoglobinei de până la 8 mg%.

Scăderea numărului de trombocite a fost de până la 60.000/mm^3, mai ales la bolnavii cu sindrom hemoragic. VSH a fost crescută constant încă din primele zile de boală, mai accentuat la pacienţii icterici.

Diagnosticul de certitudine s-a realizat prin reacţii serologice specifice, pe baza reacţiei de fixare a complementului (RFC) sau de aglutinare - liză (RAL), ambele efectuate în dinamică. RAL efectuată la 188 pacienţi arată valori între 1/400 şi 1/25600, titrurile maxime de anticorpi aglutinanţi şi litici fiind întâlnite în cazul *L. icterohaemoragiae*, acesta fiind şi serotipul de leptospiră cel mai frecvent întâlnit (63,79%).

Într-un caz a fost întâlnită etiologia mixtă (*L. icterohaemoragiae / L.wolfii / L. pomona*), furnizând 0,55% dintre îmbolnăviri (tabelul III)

Terapia etiologică s-a realizat în toate cazurile precoce cu Penicilina G (doză de 3-4 mil.UI/zi în forme medii şi 6 mil.UI/zi în forme severe), sau Ampicilină (10 ctg/kg/zi) pe o durată de 7 zile.

Tratamentul patogenic a constat din diuretice, sânge, plasmă, anticoagulante, iar pentru reluarea diurezei chiar hemodializă.

Evoluţia sub tratament a fost favorabilă, cu vindecare în formele uşoare şi medii de boală (250 cazuri), din cele 17 forme severe de boală 6 pacienţi au decedat. Serotipurile de leptospire implicate în decese au fost: *L. icterohaemoragiae* - 4 din 6 cazuri, *L. pomona* şi *L. wolfii* - câte 1 caz, cauza morţii fiind insuficienţa hepato-renală .

DISCUŢII

Leptospiroza în România este o boală infecţioasă, cu îmbolnăviri sporadice pe tot parcursul anului şi predominant în sezonul cald (71,06% dintre cazuri), incidenţa cazurilor în Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Iaşi în cei 4 ani luaţi în studiu fiind de 0,5% din totalul bolnavilor internaţi în clinică. Se remarcă caracterul de boală profesională al bolii, cu relaţia directă între profesie şi îmbolnăvire.

Dintre profesiile expuse la această zoonoză au predominat agricultorii, îmbolnăvirile fiind inregistrate în sezonul cald (70%). Majoritatea bolnavilor au evoluat cu forme clinice uşoare (49%), forme medii (24%) şi cu forme grave de boală (7%).

Am considerat că este necesar să prezentăm aceste aspecte ca pe o privire generală asupra morbidităţii privind leptospiroza.

CONCLUZII

1. Analiza celor 256 cazuri de leptospiroză internate în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi într-o perioadă de 4 ani arată o morbiditate medie cu îmbolnăviri sporadice pe tot parcursul anului şi predominant în sezonul cald (71,06% dintre cazuri).

TABELUL III

Etiologia cazurilor de leptospiroză

Tip leptospiră	Nr.cazuri	%
L.icterohaemoragiae	111	65
L.wolfii	21	12
L.pomona	22	13
L.bataviae	6	4
L.canicola	5	3
L.gripotyphosa	3	2
L.icterohaemoragiae / L.wolfii / L.pomona	1	0,57
L.serjoe	4	2,29

2. Subiecţii expuşi profesional (muncitori din abatoare, ferme de porci, agricultori, instalatori sanitari) reprezintă 69% din totalul bolnavilor.
3. Cele mai multe cazuri au fost adulţii şi tinerii, sexul masculin predominând net cu 75,33% cazuri.
4. Cele mai frecvente semne clinice au fost: febra (96%), frisonul (73%), mialgiile (90%), tulburările digestive (34%), icterul (23%), semne meningiene (43%). Majoritatea bolnavilor au evoluat cu formă clinică uşoară (49%). Formă medie au avut 24% din cazuri, iar formă gravă au dezvoltat 7% cazuri.
5. Diagnosticul a fost confirmat prin reacţii serologice (RFC, RAL), serotipul predominant de leptospiroză fiind *L. icterohaemoragiae* (63,79%), urmat de *L. pomona* (12,69%), *L. wolfii* (12,06%) şi alte serotipuri, într-un caz fiind întâlnită etiologia mixtă (*L.icterohaemoragiae*; *L.wolfii*; *L.pomona*).
6. Evoluţia leptospirozei sub tratamentul etiotrop (Penicilină, Ampicilină) şi patogen a fost favorabilă în toate formele uşoare şi medii, precum şi în 3% din formele severe, letalitatea fiind inferioară celei din literatură.

BIBLIOGRAFIE

1. Levett P.M., Whittinton C.U., Evaluation of the indirect hemagglutination assay for diagnosis of acute leptospirosis, *J Clin Microbiol,* 1998, 36, 11-14.
2. Ţăţulescu F.D., Leptospiroze, in: *Boli Infecţioase*, Rebedea I. edit., Ed. Medicală, Bucureşti, 2000, 365-373.
3. Trevejo R.T., Rigan-Perez J.G., Ashford D.A. et al., Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage, Nicaragua, 1995, *J Infect Dis,* 1998, 178, 1457-1463.
4. Tappero J.W., Ashford D.A., Perkins B.A., Leptospirosis, in: *Principles and Practice of Infections Disease*, 2000, 2, 2495-2501.
5. Vintez J.M., Glass G.E., Flexner C.E. et al., Sporadic urban leptospirosis, *Ann Intern Med*, 1996, 125, 704-798.
6. Watt G., Padre L.P., Tnapon M.L. et al., Placebo - Controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis, *Lancet*, 1988, 1, 433-435.

NOUTATE

NOI TRATAMENTE ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ

FDA a aprobat etanercept (Enbrel, Immunex Corp), în forma sa dimerică, în tratamentul pacienţilor cu artrită psoriazică activă. Substanţa activă, utilizată deja şi aprobată pentru tratamentul poliartritei reumatoide, poate fi folosită în combinaţie cu metotrexat la pacienţii fără un răspuns adecvat la tratamentul realizat numai cu metotrexat. Decizia FDA se bazează pe rezultatele unui studiu pe 205 pacienţi cu artrită psoriazică acută (3 sau mai multe articulaţii tumefiate şi trei sau mai multe articulaţii dureroase) şi plăci psoriazice tegumentare cu diametrul de cel puţin 2 cm. Doza de 25 mg etanercept sau placebo a fost administrată subcutanat, bisăptămânal, timp de 6 luni, cu sau fără asociere de metotrexat. Utilizând criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR), s-a constatat performanţa semnificativă oferită de tratamentul cu etanercept. Cele mai frecvente efecte adverse au fost reacţiile la locul de injectare şi infecţiile tractului respirator superior. Pacienţii care dezvoltă noi infecţii în cursul tratamentului cu etanercept trebuie atent monitorizaţi (Schwetz B.A., Treatment for psoriatic arthritis, *JAMA*, 2002, 287, 9, 1103-1108).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

TOLERANCE TO PENICILLIN IN *STAPHYLOCOCCUS PYOGENES* ISOLATED FROM SKIN INFECTIONS

Carmen Pânzaru[1], D. Goţia[1], Tatiana Ţăranu[1], Vasilica Ungureanu[2], Gabriela Coman[1]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
1 School of Medicine
Cantacuzino Institute, Bucureşti
2 *Streptococcus* Laboratory

TOLERANCE TO PENICILLIN OF *STAPHYLOCOCCUS PYOGENES* ISOLATED FROM SKIN INFECTIONS (Abstract): The tolerance to penicillin of *S. pyogenes* has been mentioned in pharyngeal strains and associated by some authors with penicillin treatment failure in streptococcal angina. In this study we followed the presence of tolerance in *S.pyogenes* strains isolated from children hospitalized in the Clinic of Infantile Surgery and Clinic of Dermatology Iasi for skin infections. From 138 samples of pus examined we isolated 14 strains of *S. pyogenes*. In 7 strains we pointed out the tolerance to penicillin by both, beta-lactamase disc test and time-killing curve methods. We did not correlate to our cases the tolerance presence with penicillin treatment failure. **Key words**: *S. PYOGENES*, PENICILLIN TOLERANCE, CLINICAL SIGNIFICANCE

The bacterial skin infections represent in 2.5-5% of cases the reason for dermatological and pediatric consultation. Most of the cases have as etiology species of streptococcus and staphylococcus that are frequently responsible for impetigo, furunculosis, cellulitis and also for infections secondary to skin lesions (1,4,7). The cutaneous infections with nephritogenic strains of *S. pyogenes* have acute glomerulonephritis as complication. Bisno (2) and Marchou (7) consider that therapy with penicillin does not always prevent acute glomerulonephritis. The therapy has its importance in the eradication of nephritogenic strains, but we cannot consider prevention for a long time as it is the case with rheumatic fever. The *S. pyogenes* tolerance to penicillin was first described in pharyngeal strains and associated with therapeutic failure (6).

The aim of this study was to point out the emergence of tolerance to penicillin in *S. pyogenes* isolated from skin lesions in children hospitalized in the Clinics of Infantile Surgery and Clinic of Dermatology, Iasi, and correlation with possible therapeutic failure. We also checked the presence of B_{3264} serotype, sometimes associated with severe infections.

MATERIAL AND METHOD

We examined 138 samples of pus prelevated from children hospitalized in the Clinic of Infantile Surgery and Clinic of Dermatology, Iasi, with different suppurative skin diseases. The children's age was between 7 months and 15 years. Prelevation was done before antibiotic treatment, either intrasurgery or through the aspiration or on swab. Depending on the etiology and the clinical form of disease, minor, medium or severe, treatment included either a triple association or penicillin or oxacillyn-penicillin association (table I). We accomplished isolation and identification of the strains by usual methods (3). As screening method to point out the tolerance phenomenon, we used beta-lactamase disc method (11) and time-killing curve as confirmation (8). The positive control was a strain of *Arcanobacterium haemolyticum* and the negative control was a strain of *S. pyogenes* 523 (Cantacuzino Institute collection). The T serotype was performed in the *Streptococcus* Laboratory of Cantacuzino Institute, Bucuresti.

TABLE I
Clinical data and treatment in tested patients

No.	Age (years)	Sex	Diagnosis	Treatment
1	9	F	Skull trauma Right femur fracture Septicemia	Cephurox, Oxacillin, Penicillin, Metronidazole
2	15	M	Impetigo	Erythromycin, BP*
3	25	M	Impetigo	P**, BP
4	11	F	Impetigo	P, BP
5	7 month	M	Impetigo	P, BP
6	11	M	Lumbar wound. Cellulites	Oxacillin, Penicillin
7	10	M	Right knee trauma. Acute arthritis	Oxacillin, Penicillin
8	3	F	Impetigo	P, BP
9	2	F	Impetigo	Erythromycin, BP
10	12	F	Forearm furunculosis	Oxacillin, Penicillin
11	2	M	Impetigo	P, BP
12	1.5	F	Impetigo	P, BP
13	2	F	Impetigo	P, BP
14	3	M	Impetigo	P, BP

*BP - Benzathyn-penicillin G

** P - Phenoxymethyl-penicillin

RESULTS AND DISCUSSION

From 138 samples of pus examined, 52 had streptococcal, staphylococcal or double etiology (fig. 1). From 14 *S. pyogenes* strains, 2 had T serotype Imp 19 and 12, B 3264. All 14 strains had MIC to G penicillin between 0.008-0.015 μg/ml. Among these, 7 strains were tolerant by both methods. The screening test was interpretated using Nyman's criteria (9) (fig. 2). The time-killing curve shows the survival of more than 2 log 10 bacteria after 6 hours of exposure to penicillin (0.1 and 10 μg/ml) (fig. 3). The aspect of the curves emphasizes a slow lost of bacterial viability, suggesting a unique genetic mechanism. The mechanisms that enable bacterial survival after beta-lactam antibiotic therapy are tolerance and paradox phenomenon, which are biochemical related. The tolerance percentage of the 7 strains was interpretated after Michel and van Leeuwen (8) and characterized as moderate tolerant (0.16-0.23). The tolerance degree seems to be conditioned by the level of autolitic enzymes and by their activity (5). Tolerance has also been noticed in strains with normal autolytic activity (12). In such situations the control of autolysins activity is the mechanism implied, but it has not been proved yet for *S. pyogenes*. The presence of tolerance in studied strains is difficult to interpretate because of the particular context: 3 of 10 pioderma cases were produced by the association *S. pyogenes-Staphylococcus aureus*; 2 *S. aureus* strains were susceptible to penicillin; the other *S.*

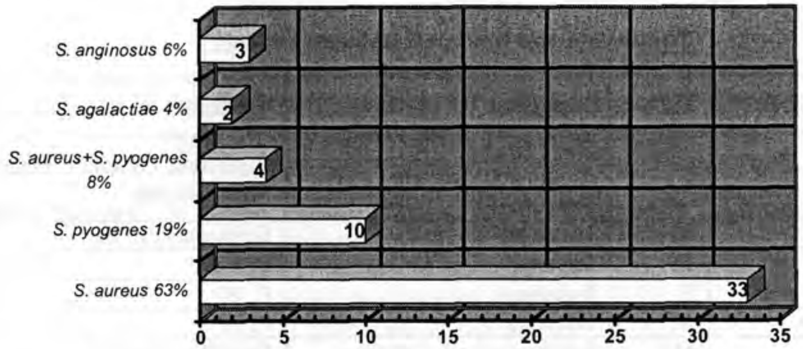


Fig. 1. Etiology of studied cases of skin infection

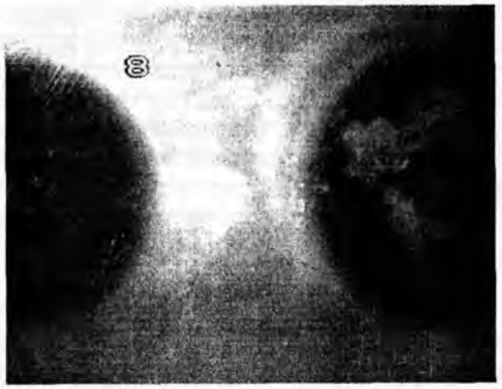


Fig. 2. Beta - lactamase test results

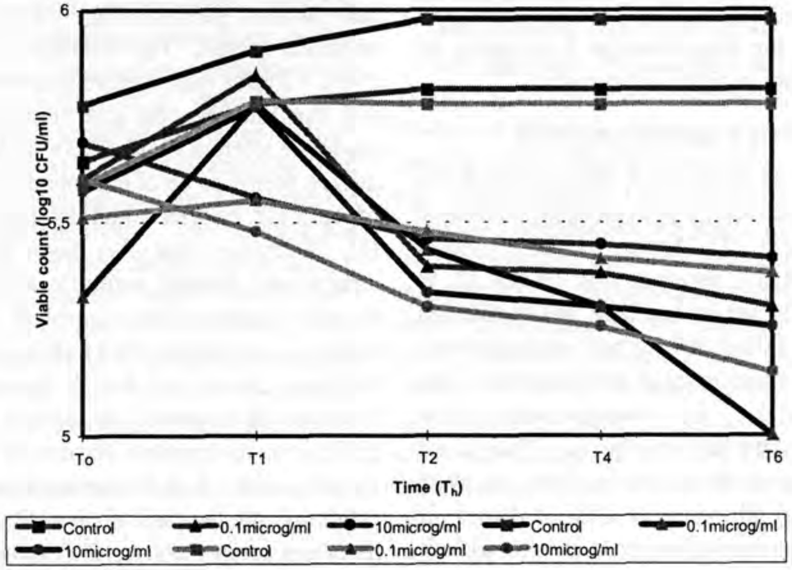


Fig. 3. Killing curves of three strains

aureus strains were beta-lactamase producers and the patient received erythromycin. Because cellulites etiology includes *S. pyogenes*, group C and G streptococci and *S. aureus*, difficult to differentiate in the beginning of the disease, in our patient treatment was initiated with oxacyllin. The T type patterns, more useful for skin strains characterization, were 3/13/B3264 and 1/15/Imp 19. In our study we couldn't correlate the B3264 serotype with the streptococcal toxic shock, which is the latest correlation described (10).

CONCLUSIONS

We pointed out the phenomenon of tolerance in 7 (50%) of 14 *S. pyogenes* isolated strains. We have not established *in vivo* strains correlation of the phenomenon with therapeutic failure but the clinical significance of tolerance in *S. pyogenes* has not been demonstrated yet.

REFERENCES

1. Bass J., Crast F., Knowles C., Treatment of skin and skin structure infections, *Ped Infect Dis*, 1992, 11, 152-155.
2. Bisno A., *S. pyogenes*, in: *Principles and practice of infectious diseases*, G. L. Mandell edit., Ed. Churchill Livingstone, New York, 1990, 1519-1539.
3. Buiuc D., Examenul microbiologic al puroiului, in: *Tratat de Microbiologie Clinică*, Buiuc D., Neguţ M. edit., Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 200-214.
4. Herbert A., Still G., Reuman P., Comparative safety and efficacy of clarithromycin and cefadroxil suspensions in the treatment of mild to moderate skin and skin structure infections in children, *Ped Infect Dis*, 1993, 12, 112-117.
5. Handwerger S., Tomasz A., Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria, *Rev Infect Dis*, 1985, 7, 369-383.
6. Kim K., Kaplan E., Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis, *J Ped*, 1985, 107, 681-684.
7. Marchou B., Lemozy I., Infections a Streptocoques (*S. pneumoniae* exclu). in : *Maladies infectieuses*, Pediatrie, Edition Techniques - Encycl Chir Masson, Paris, 1993, 2-19.
8. Michel M. F., van Leeuwen W.B., Degree and stability of tolerance to penicillin in *Streptococcus pyogenes, Eur J Clin Microbiol Infect Dis,* 1989, 8, 225-232.
9. Nyman M., Banck G., Thore M., Penicillin tolerance in *A. haemolyticum, J Infect Dis*, 1990, 161, 161-164.
10. Saeki A., Yoneda M., Degawa M. et al., Toxic shock-like syndrome caused by T serotype B3264 streptococcus, *Intern Med,* 2000, 39, 266-269.
11. Slater G., Greenwood D., Detection of penicillin tolerance in streptococci, *J Clin Pathol*, 1983, 36, 1353-1356.
12. Tamasz A., Albino A., Zanati E., Multiple antibiotic resistance in a bacterium with suppressed autolytic system, *Nature*, 1970, 227, 139-140.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

STUDIU PRIVIND ANATOMIA PEDICULILOR ARTERIALI PRINCIPALI AI OMENTUM-ULUI MARE

T. Ţăranu, D.Şt. Antohe
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Anatomie

A STUDY REGARDING THE ANATOMY OF THE MAIN ARTERIAL PEDICLES OF THE GREATER OMENTUM (Abstract). Hepatic artera takes part to the greater omentum vascularization by the right gastroomental artera (most frequently as a branch of the gastroduodenal artera). The investigations on 100 anatomical specimens from adult subjects revealed a mean value of the artera length of 19.30 cm and a diameter of 1.5-3 mm. The lienal artera participates to the greater omentum vascularization by the left gastroomental artera (with a mean length of 10-18 cm and a diameter of 1.5-2.0±0.3 mm. The arterial arch of the large gastric curvature has a length of 45±5 cm ; the functional anastomotic point is localized at 10-15 cm left size reported to the median line of the large curvature. **Key words**: GREATER OMENTUM, GASTROOMENTAL ARTERIES, OMENTAL ARTERIES

Stomacul este circumscris de un arc vascular complet dispus de-a lungul marginilor sale. Hemiarcada arterială situată în marginea gastrică a omentum-urilor gastro-lieno-colice este formată din cele două artere gastroomentale dreaptă şi stângă. Importanţa lor chirurgicală rezidă din posibilitatea de transferare a marelui oment intra şi extraabdominal sau toracic dar şi pe suprafaţa membrelor sau scalpului în scop plastic şi/sau reconstructiv, respectiv de preparare a patului tisular pentru susţinerea unor suturi de tranşe visceral parenchimatoase sau cavitaţi digestive sau pentru aplicarea grefonului cutanat.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul anatomiei pediculilor arteriali principali ai omentum-ului mare a fost realizat pe 100 piese de adulţi, 40 proaspăt recoltate de la serviciile de prosectură ale Spitalelor Clinice 1 şi 2 Iaşi şi 60 formolizate. Studiul s-a efectuat prin metoda anatomică clasică, disecţia, combinată cu metodele moderne de injectare a axelor arteriale cu gelatină colorată (roşie, neagră), substanţe plastice sau radioopace şi arteriografie. Artera celiacă şi ramurile sale de distribuţie au fost observate sub cameră video Panasonic şi cu ajutorul microscopului operator Zeiss, cuplat la linia video Sony.

REZULTATE

Arcada arterială a marii curburi gastrice se găseşte la o distanţă de 0,5-4 cm de convexitatea gastrică (tabelul I).

În 80% din cazuri, arcada subgastrică este formată din pediculi arteriali care abordează pe la extremităţi marginea stomacului la o distanţă de 20-25 mm faţă de conturul acestuia. Arterele gastroomentale dreaptă şi stângă au un traiect convergent şi se anastomozează cel mai frecvent prin inosculaţie (Lipshutz, 1917 ; Paitre Dupret, 1935 ; Nebesar, 1969 ; Olssen, 1971 ; Antohe, 1977) (1, 4, 6).

Participarea omentală a arterei hepatice. Artera hepatică participă la vascularizaţia omentumului mare prin artera gastroomentală dreaptă, ca ram cvasiconstant terminal al arterei gastroduodenale (Iacobovici, 1940 ; Iancu, 1968 ; Paturet, 1968 ; Chevrel, 1994). În rare cazuri, artera gastroomentală dreaptă îşi poate avea originea din : artera hepatică sau lienală (Adachi, 252 piese, 2 cazuri) ; artera mezenterică superioară (12 cazuri) (1,7,8), artera hepatică dreaptă (12 cazuri), studiu 100 piese - Ţăranu, Antohe) (1,8)

Lungimea şi calibrul arterei gastroomentale drepte sunt diferit prezentate în literatură. Pentru Kovanov, lungimea pilierului este în medie de 20-27 cm (cu limite extreme între 9-38 cm) şi calibrul între 1,5 şi 2,5 mm. Liebermann (3) apreciază lungimea arterei la 25-31 cm iar calibrul la 1,5-2,5 mm. Pentru Loweneck şi Feifell (5) lungimea medie este de 15-22 cm (cu limite între 10-31cm) şi calibrul de 1,5-2,5 mm. Studiul nostru (100 piese adulţi) ne-a oferit o valoare medie a lungimii arteriale de 19-30 cm (cu valori extreme de 12-34 cm). Calibrul arterial are între 1,5-3 mm (cu valoare maximă la origine) (tabelul II, tabelul III).

Artera gastroomentală dreaptă este anterioară (prin ea şi prin colateralele sale cu traiect în lama anterioară), mai lungă şi cu un calibru superior celei stângi (omentală posterioară prin teritoriul de distribuţie).

Participarea omentală a arterei splenice. Artera splenică participă la vascularizaţia omentum-ului mare prin artera gastroomentală stângă. Cu originea la nivelul omentum-ului pancreaticosplenic şi traiect succesiv retro şi juxtagastric (în omentum-urile lienogastric şi major), artera gastroomentală stângă se găseşte între foiţele lamei posterioare ale omentum-ului mare (împreună cu vena omonimă şi ganglionii gastroomentali stângi). Originea arterei este dependentă de modul de divizare a arterei lienale : dacă divizarea este tardivă, respectiv proximală

TABELUL I

Distanţa dintre arcada arterială a marii curburi şi conturul gastric

Distanţa dintre arcada arterială a marii curburi şi conturul gastric (mm)	Total piese adult	%
3-5	-	-
6-10	4	4
11-15	9	9
16-25	80	80
26-35	4	4
36-40	3	3
Total	100	100

TABELUL II

Lungimea arterei gastroomentale drepte

Lungimea arterei (cm)	Autori			
	Loweneck şi Feifel	Kovanov	Liebermann	Ţăranu, Antohe
Valoare medie	15-22	20-27	25-31	19-31
Valori extreme	10-31	9-38	20-35	12-34

TABELUL III

Calibrul arterei gastroomentale drepte

Calibrul arterei (mm)	Autori			
	Loweneck şi Feifel	Kovanov	Liebermann	Ţăranu, Antohe
Valoare medie	1,5-2,5	1,5-2,5	1,5-2,5	1,5-3,0±0,5

hilului splenic, artera gastroomentală stângă este ram colateral al acesteia ; dacă divizarea arterei splenice în ramurile hilare este precoce, gastroomentala stângă devine colaterală a ramurii polare caudale. Originea directă am identificat-o în 23% din cazuri (valoare comparabilă cu datele publicate de Couinaud - 21,4% şi superioară celor ale lui Rossi şi Cova - 14%). Originea lienală polară caudală apare în 77% din cazuistică (Couinaud - 78,6% , Rossi şi Cova, 86%). În literatură, mai sunt exemplificate variante rare de origine ale arterei gastroomentale stângi (Testut, Paitre, Iliescu, Sinelnikov, Sakamoto) : ca ram superior de diviziune lienală, trunchi separat împreună cu marea arteră omentală stângă, arteră gastroomentală stângă absentă şi trunchi arterial exclusiv omental, de calibru important, sau ca ram colateral al arterei mezenterice craniale. De remarcat importanţa distanţei rădăcinii arterei gastroomentale în raport cu hilul lienal în tehnicile plastice şi reparatorii (esofagogastroplastie cu tub gastric din marea curbură şi pilier nutritiv unic gastroomental stâng sau conservarea pediculului gastroomental stâng pentru mobilizarea unui lambou pediculat omental) cu splenectomie tactică (tabelul IV). Tabelul IV redă statistic variantele de distanţă ale rădăcinii arterei omentale stângi faţă de hilul lineal, după autori (studiile efectuate pe loturi diferite numeric : Antohe şi Ţăranu - 100 piese disecate, Couinaud - 37 piese ; Iliescu - 29 piese (1,8). Concluzia ar fi că în 16-19% cazuri, artera poate fi lezată în cursul splenectomiei, cu riscul de compromitere a eventualului material omental utilizat plastic.

De la origine, artera urmează un traiect retrogastric (20 mm în omentul lienopancreatic) şi juxtagastric (în omentul lienogastric şi omentum-ul mare), la 25 mm de curbura gastrică. După un traiect iniţial în lama posterioară şi apoi anterioară a omentum-ului mare, aceasta se anastomozează cu artera gastroomentală simetrică la nivelul unui punct situat la 10-15 cm stânga faţă de planul trasat prin mijlocul marii curburi. Valorile lungimii şi calibrului arterei gastroomentale stângi sunt inferioare celei drepte. În literatură, Kovanov o evaluează la o lungime medie de 9-14 cm (cu limite între 3-25 cm) şi un calibru de 0,5-1,5 mm. Liebermann (3) consideră ca valoare reală a lungimii 14-21 cm, cu limite între 10-24 cm, la un calibru de 1,0-2,0 mm. Pentru Loweneck şi Feifel (5), lungimea arterei este în medie de 4,8-6 cm iar calibrul de 0,5-1,5 mm. În studiul nostru am identificat arterei gastroomentale stângi o lungime medie de 10-18 cm (cu limite între 7-22 cm) şi un calibru de 1,5-2,0±0,2 mm (tabelul V, tabelul VI).

TABELUL IV

Distanţa originii arterei omentale stângi faţă de hilul splenic

Distanţa originii arteriale faţă de hil (mm)	Autori					
	Couinaud		Iliescu		Ţăranu, Antohe	
	Total piese / procente					
1-5	14	12,2%	1	6,8%	8	8%
6-15	2	4,2%	2	13,6%	9	9%
16-25	8	21,4%	-	-	25	25%
Peste 25	23	62,1%	8	21%	58	58%

TABELUL V

Lungimea arterei gastroomentale stângi

Lungimea arterei (cm)	Autori			
	Loweneck şi Feifel	Kovanov	Liebermann	Ţăranu, Antohe
Valoare medie	4,8-6	9-14	14-21	10-18
Valori extreme	3-9	3-25	10-22	7-22

Variante de formare ale arcadei marii curburi gastrice. Arcada arterial omentală subgastrică este situată întotdeauna la o distanţă variabilă de conturul stomacului, între cele două foiţe ale lamei omentale anterioare. Ea prezintă particularităţi legate de continuitate/discontinuitate dar şi de calibrul la nivelul joncţiunii. Tabelul VII redă variantele de formare ale arcadei arteriale subgastrice, iar tabelul VIII, frecvenţa arcului arterial continua (după autori).

Pentru situaţiile cu discontinuitate arterială infragastrică, anastomoza dintre cele două artere gastroomentale (separate de o „zonă critică" de 10-25 mm) se realizează prin injectarea colateralelor gastrice şi omentale (cu maxim de comunicare la nivelul reţelei capilare gastrice) (2,4,6). Nivelul diferit de anastomoză a celor două artere gastroomentale este exemplificat în tabelul următor (tabelul IX).

Ramurile arcadei marii curburi gastrice cant clasic ascendente şi descendente (Leriche, 1903 ; Piquard, 1910 ; Antohe, 1977 ; Bordei, 1994). Cele două artere gastroomentale descresc progresiv în calibru în 22% din cazuri pentru ca în 48 % să-şi menţină constant diametrul lumenal. Colateralele gastrice anterioare şi posterioare au un traiect subseros, cu aspect sinuos, ridicând peritoneul în minuscule mezouri, înainte de a pătrunde în peretele stomacului (nivel de la care îşi schimbă direcţia, urmând un traiect oblic pe cele două versante gastrice). Colateralele gastrice sunt de aproximativ 2-3 ori mai numeroase decât cele omentale, respectiv 21 ±5 pentru stomac şi 10±4 pentru omentul mare. Colateralele omentale sunt diferit repartizate în teritoriile celor două segmente gastroomentale. Colateralele drepte se detaşează în unghi ascuţit (ascendent în ligamentul gastrocolic şi descendent în omentul liber), cu doi pilieri majori - marea arteră omentală dreaptă şi artera omentală mijlocie (48%). Exprimarea numerică a colateralelor omentale drepte poate ii exemplificată astfel (tabelul X)

Artera gastroomentală stângă dă naştere unui număr redus de colaterale posterioare

TABELUL VI

Calibrul arterei gastroomentale stângi

Calibrul arterei (mm)	Autori			
	Loweneck şi Feifel	Kovanov	Liebermann	Ţăranu, Antohe
Valoare medie	0,5-1,5	0,5-1,5	1,0-2,0	1,5-2,0±0,3

TABELUL VII

Variante de anastomoză a celor două artere gastroomentale

Modul de formare	Total piese	%
Anastomoză în plin canal (cu un calibre nemodificat)	48	48
Anastomoză de acelaşi tip cu reducerea calibrului anastomotic	22	22
Absenţa continuităţii arteriale aparente	30	30

TABELUL VIII

Frecvenţa anastomozei în continuitate

Autori	Total piese	Frecvenţa anastomozei în continuitate
Loweneck şi Feifel	-	40-90 %
Chiriac M.	80	90%
Couinaud	41	65,8 %
Liebermann	16	69 %
Michels	50	90%
Ţăranu, Antohe	100	70%

TABELUL IX
Nivelul joncţional arterial

Nivel joncţional arterial	Total piese	%
La unirea 1/3 superioare cu 1/3 mijlocie a marii curburi gastrice	15	15
La unirea 1/3 mijlocii cu 1/3 distală a curburii mari	21	21
In treimea mijlocie a marii curburi	64	64

TABELUL X
Exprimarea numerică a colateralelor omentale drepte

Autori	Total piese	Colaterale omentale drepte
Loweneck şi Feifel	40	3-8
Descomps	50	4-15
Kovanov	60	4-8
Liebermann	16	5-13
Ţăranu, Antohe	100	8-10

(1-3), una evidenţiindu-se prin calibru şi lungime - marea arteră omentală stângă (cu emergenţă în unghi ascuţit şi orientare descendentă în hemiomentum-ul ipsilateral).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Ca o concluzie a datelor de mai sus, lungimea totală a arcului arterial subgastric este de 45 ±5 cm, punctul joncţional anastomotic (dacă există) este la 10-15 cm stânga faţă de linia mijlocie trasată prin curbura stângă, artera gastroomentală dreaptă este considerabil mai lungă (19-30 cm) faţă de cea stângă (10-18 cm) iar lumenul pilierului drept (2,0±0,5 mm) este sensibil superior celui stâng (1,5±0,3 mm). De remarcat că injectarea coloranţilor în hiperpresiune poate falsifica în exces valorile calibrului arterial. O prealabilă preparare a patului vascular prin lavaj repetat cu soluţie formolizată şi ser fiziologic, precum şi expandarea lentă pe piese proaspete, oferă valorile cele mai fidele.

BIBLIOGRAFIE

1. Antohe D.St., *Importanţa medico-chirurgicală a vascularizaţiei arteriale a stomacului,* Teză de Doctorat, LM.F. Iaşi, 1977.
2. Chiricuţă I., *Use of the omentum in plastic surgery*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1980, 14-30.
3. Liebermann-Mefert, *The greater omentum,* Ed. Springer Verlag, Berlin, NewYork, 1983, 30-41.
4. Lipshutz. B., A composite study of the celiac axis artera, *Ann Surg,* 1917, 2, 51, 65-159.
5. Lowenek H., Feifel G., *Bauch*, Ed. Springer Verlag, Berlin, Tokyo, 1993, 130-139.
6. Paitre Dupret, *Anatomie practique chirurgicale illustrée*, Ed. Masson et Cie, Paris, 1935, 1-21
7. Sakamoto H., Akita K., An anomalous right gastroepiploic artera arising from the superior mesenteric artera, *Surg Radiol Anat,* 1999, 2, 4, 283-286.
8. Ţăranu T., *Omentumul mare*, Ed. Tehnopress, Iaşi, 1999, 57-69.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

L'IMPORTANCE CHIRURGICALE DES INTERCONNEXIONS LYMPHATIQUES THYRO-LARYNGO-PHARYNGIENNES

M.D. Cobzeanu[1], V. Costinescu[1], Daniela Rusu[1], D.Şt. Antohe[2]
Université de Médecine et Pharmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Faculté de Médecine
1 Clinique universitaire d'ORL
2 Laboratoire d'Anatomie

THE SURGICAL IMPORTANCE OF THE THYROLARYNGOPHARYNGEAL LYMPHATIC INTERCONNECTIONS (Abstract) : The paper presents a study of the evolutional morphogenetic stages of the lymphatic and conjunctive neck structures formation. The authors make particular appreciations concerning the pattern of organization and also, the functional connections of lymphatic and conjunctive elements at intravisceral, perivisceral and perivascular level. Our study proves that these structures form the barriers but also, the spread pathways of the tumoral and inflammatory process which, after an endocavitary development, diffuse either on the adjacent organs or to the main cervical lymph nodes. We emphasized the importance of these anatomical structures in the neck oncological surgery. **Key words** : MORPHOGENESIS, LYMPHOCONJUNCTIVE CONNECTIONS, ONCOLOGICAL SURGERY

La morphogénèse commune du matériel des arcs branchiaux, des parties molles situées entre la base du crâne, l'inlet thoracique et la face ventrale de la colonne vertébrale cervicale, confère une unité fonctionnelle aux éléments anatomiques qui constituent l'intersection aérodigestive. Rainer attire l'attention sur les segments primitifs des appareils respiratoire et digestif qui réalisent cette intersection, en les désignant sous le nom de "systèmes d'importation". Il affirme qu'ils sont doués un systeme sphinctérien pluriétagé et avec un contrôle immunitaire représenté par les structures du cercle Waldeyer et par les principaux pédicules lymphatiques contigus (2, 6).

La morphogénèse du segment primitif du systeme d'importation Rainer se caractérise par l'évolution transitoire dans la quatrieme et la cinquieme semaine d'embryogénese (c'est-à-dire, entre le 25-ème et le 35-ème jour) de l'appareil branchial qui construit l'aspect humanoïde du visage de l'embryon, les segments primitifs des appareils digestif et respiratoire et les parties antéro-latérales du cou. L'évolution de l'appareil branchial est crânio-caudale et, dans le 29-ème jour, lors de l'apparition du sixième arc branchial, le premier et le second arcs ont dèja disparu, étant inclus dans les structures définitives du visage. Cette évolution se réalise sous l'influence des cellules des crêtes neuro-ecto-dermiques qui engendrent, successivement, l'apparition, l'évolution postéro-antérieure et la fusion sous la forme d'un champ mésobranchial des 5 paires d'arcs branchiaux reconnus chez l'embryon humain (2, 3, 5, 6).

Toujours sous l'action inductrice des cellules des crêtes neurales, le mésenchyme local se différencie en éléments cartilagineux à potentiel ostéogène et en éléments conjonctifs de support ou porte-vaisseau.

L'évolution de la composante endodermique du champ mésobranchial se caractérise par l'apparition successive crânio-caudale du tubercule impaire et des tubercules linguaux latéraux, du foramen caecum et du segment primitif du cordon thyréoglosse. C'est ainsi que se développent la langue et le primordium thyroïdien.

L'éminence hypobrachiale apparaît de manière distale, devant les extrémités antérieures des arcs 3, 4 et 6 ; elle se sépare dans un segment supérieur (la copule de His) qui formera la langue pharyngienne et le primordium épiglottique (la furcule de His).

Au-dessous, la fosse et, ensuite, la fente laryngo-épiglottique marquent le bouchage (l'obturation) de l'endoderme, sous la forme d'un cordon cellulaire trachéobronchique qui se développe dans le mésenchyme du septum transversum, en préfigurant les rapports intimes bronchopulmonaires avec le diaphragme et les structures conjonctives médiastinales.

L'évolution de l'élément lymphatique est essentiellement angiogénétique et se réalise aux dépens des cellules mésodermiques à potentiel lymphogène. Il semble que les cellules du système veineux proviennent elles-aussi de la même clone, mais, elle est différente de celle des cellules artério-formatrices. C'est ainsi que le retour veineux de l'extrémité céphalique de l'embryon se réalise par les veines cardinales antérieures droite et gauche qui, par fusion avec les veines cardinales postérieures forment la veine cardinale commune (le canal Cuvier) qui s'ouvre dans le sinus veineux primitif. Les vaisseaux afférents à ces veines primitives et, donc, à la veine cardinale antérieure ont aussi une organisation réticulaire, la formation d'un canal veineux adulte étant déterminée par le courant sanguin dominant dans la morphogénèse précoce. Ce fait explique la grande variabilité du système des veines jugulaires et de ses affluents (5, 8).

La situation constante, dans la loge vasculaire du cou de la veine jugulaire interne est une acquisition phylogénétique proprement humaine, la majorité des mammifères ayant comme axe veineux principal, la veine jugulaire externe. Parallèlement au développement du système jugulaire, le réseau vasculaire lymphatique prolifere en 3 zone principales : périplacaudale (autour des primordiums optique, olfactif et auditif), périjugulaire et périsousclaviculaire. Les sacs jugulosousclaviculaires assurent la jonction avec le système veineux.

Si la formation anatomique des éléments vasculo-vicéraux est précoce, les structures conjonctives proprement-dites intraviscérales, périviscérales et périvasculaires sont seulement initiées dans cette étape, aboutissant à la maturation en même temps avec la différenciation des fibroblastes colagéno-génétiques et subissent d'importantes transformations dans les premiers 10-15 ans de vie et, ensuite, on peut parler, des squelettes fibreux et des compartiments fasciés.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons réalisé une étude sur un groupe de 525 patients atteints de cancer laryngien.

Les patients ont été hospitalisés entre 1996 et 2000, dans la Clinique d'ORL de l'Hôpital «Sf. Spiridon» Iasi.

Nous avons évalué l'importance des examens radiologiques et anatomo-pathologiques pour montrer les métastases au niveau de la glande thyroïde et des ganglions lymphatiques.

Nous avons aussi réalisé une étude anatomique sur 15 cadavres pour montrer les principales structures impliquées dans la pathologie tumorale viscérale du cou.

DISCUSSIONS

Les structures conjonctives organisées du cou

Elles apparaissent à la suite de l'initiation de la colagéno-génèse dans le dernier trimestre de la grossesse ayant une localisation intraviscérale, périviscérale et périvasculaire. Du point de vue anatomo-chirurgical, les deux dernières forment les fascias du cou, tandis que les structures intraviscérales

forment le squelette fibreux de l'intersection aérodigestive, les ligaments thyro-laryngo-pharyngiens et les sous-muqueuses.

Les structures conjonctives intraviscérales

Ces structures, au niveau du larynx présentent quelques particularités morphologiques et fonctionnelles qui se rapportent à :

- *la structure de la corde vocale* qui est couverte de l'épithélium malpighien avec kératinisation, séparé du plan musculo-ligamentaire sous-jacent par un chorion atypique, avasculaire et glandulaire avec une structure lâche réticulo lacunaire qui favorise l'apparition rapide de l'oedème. Cet espace est limité par les lignes arquées supérieures et inférieures de Santorini et il est reconnu comme «l'espace de Reinke». Celui-ci respecte les commissures et, surtout, par l'absence des capillaires lymphatiques, se comporte comme une première barrière laryngienne, qui empêche la propagation des processus tumoraux qui sont localisés dans le tiers médian de la corde vocale.
- *le cône élastique du larynx* représenté par les membranes arythéno-épiglottique et, respectivement, crico-vocale, est compact sous glottique et las dans le segment surglottico-ventriculaire où l'abondance lymphovasculaire de l'espace para glottique représente un passage vers les éléments lymphatiques pré laryngiens à travers l'espace thyro-hyo-épiglottique.
- *l'espace paraglottique* est limité par le ligament thyro-épiglottique médian, par l'extrémité antérieure du ligament thyro-arythénoïdien supérieur et par les structures musculo-aponévrotiques de la corde vocale. En 1998, Berkovictz montre que, à ce niveau, les espaces paraglottiques droit et gauche communiquent par les veines perçantes minimes à travers la sous muqueuse surglottique du ventricule. Ces veines sont accompagnées de lymphatiques injectables par des méthodes anatomiques. Elles pourraient constituer l'une des voies de la bilatéralisation, si la commissure antérieure est affectée.
- *le périchondre interne* - est une barrière conjonctive considérable, tant qu'il se maintient avasculaire.

Ces structures conjonctives endolaryngiennes communiquent au niveau antéro-supérieur avec la base de la langue par l'espace thyro-hyo-épiglottique, ce qui explique l'extension valéculaire et aditale des cancers surglottiques. La communication au niveau postérieur avec l'hypopharynx dont la sous muqueuse contient le paquet vasculo-nerveux laryngien supérieur, ést représentée, en réalité, par l'adventice des muscles crico-arythénoïdien postérieur, ary-arythénoïdien et arythéno-épiglottique. Au niveau inférieur, le paquet vasculo-nerveux recurrentiel entre, sous le constricteur inférieur, dans l'axe du sinus piriforme, étant continué au niveau du crâne par l'anse de Galien, par l'arcade artérielle aux veines satellites et, constamment, par des micro ganglions lymphatiques. Ceux-ci constituent le soustrat anatomique de la symbiose fonctionnelle laryngo-hypopharyngienne des néoplasmes du larynx (1, 10, 11, 12).

Devant le cartilage thyroïdien la fascia viscérale du con dérivée du mésenchyme primitif du septum transversum dans lequel se développent en même temps, au niveau antérieur, le duit thyréoglosse et, au niveau postérieur, le conduit laryngo-trachéal. La transformation conjonctive est lente, elle s'accomplit après l'âge de cinq ans et se manifeste par l'édification d'une suture médiane dense et résistante qui unit l'isthme thyroïdien à l'hyoïde et à la base de la langue et qui contient l'arcade sur isthmique, la veine du trajet thyréoglosse et le groupe supérieur des ganglions prélaryngiens. Ici, le problème anatomo-chirurgicale de l'unilatéralité de la lésion est, pratiquement, nul, et l'invasion bilatérale est locale et régionale. Un intérêt particulier présente les interrelations conjonctivo-lymphatiques de la thyroïde avec le larynx antérieur et les premiers 4-5 cartilages trachéaux.

Les structures classiques comme la membrane thyroïdienne externe, la membrane thyroïdienne propre et les ligaments thyro-laryngo-trachéaux sont constamment doublés par des ligaments minimes qui unissent les lobes thyroidiens au périchondre thyroïdien et aux premiers 3-4 cartilages trachéaux. Elles peuvent être repérées dans la plaie opératoire et contiennent constamment des vaisseaux lymphatiques communicants. Au décollage laryngo-thyroïdien celles-ci saignent de manière punctiforme par des veines minimes et constituent une voie de propagation du processus infectieux ou tumoral vers les relais lymphatiques principaux du cou (9).

La limite inférieure de l'isthme thyroïdien se continue à sa partie distale avec le ligament thyropéricardique, qui représente une lame porte-vaisseau, qui peut contenir des thyroïdes accessoires : l'artère thyroïdienne médiane Neubauer, les veines thyroïdiennes immae et les ganglions lymphatiques prétrachéaux. On a démontré cliniquement que la trachéotomie de nécessité avant la laryngectomie totale pour une lésion sous-glottique, influence négativement le pronostic opératoire.

Les structures conjonctives périviscérales

Ces structures s'organisent sous la forme de la membrane viscérale qui enveloppe tous les organes, du cou, depuis la base du crâne jusqu'au médiastin supérieur, en leur conférant la béance nécessaire à certains actes digestivo-réspiratoires. En mêmes temps, la fascia viscérale, la fascia prévertebrale et les cloisons retroviscerales de Charpy, réalisent une vraie synovie prévertebrale (l'espace retrovisceral Henke) qui favorise le mouvement des viscères du cou. La fascia cervicale médiane, fixée à sa partie inférieure sur la limite supérieure du thorax, à sa partie supérieure sur le hyoïde et sous étendue latéralement par les muscles omo-hyoidiens, adhère par sa face profonde aux membranes viscérales et vasculaires.

Le croisement du muscle omo-hyoïdien à l'axe vasculaire du cou limite deux territoires lymphatiques distincts à expression laryngienne nette : sousomohyoïdien correspondant au territoire sous glottique et suromohyoïdien correspondant au territoire sur-glottique (7).

La membrane vasculaire, considérée une entité séparée, dans l'anatomie classique, semble résulter de l'entrelacement des fibres conjonctives des autres fascias, fait confirmé aussi par les études d'anatomie comparée. Elle a un compartiment neuro-artériel dans lequel l'axe carotidien et le nerf vague sont enveloppés dans une membrane propre dérivée du mésenchyme des arcs branchiaux 3 et 4 et un compartiment veineux-lymphatique qui est très profond chez l'homme et dont la membrane conjonctive dérive du mésenchyme local péricordal de l'extrémité céphalique. Cette organisation explique l'atteinte majoritaire de la veine jugulaire interne dans les plaies vasculaires du cou, le fait qu'elle est affectée précocement par les processus inflammatoires d'origine otique et péripharyngienne et son atteinte constante dans les processus tumoraux. Dans toutes ces situations, l'axe carotidien est plus rarement ou tardivement affecté. Confirmé par des études histologiques sériées au niveau du cou, ce tissu conjonctif interfascial est peu développé, pratiquement virtuel chez les personnes bien portantes et il devient réel au fur et à mesure que la colagénogénèse est stimulée par la répétition des processus infectieux minimes (13, 14, 15).

CONCLUSIONS

Les interrelations morpho-fonctionnelles conjonctivo-lymphatiques au niveau du cou respectent le modèle général de l'organisation du système veineux - lymphatique.

Les pédicules veineux - lymphatiques sont accompagnés par des lames conjonctives port-vaisseau.

Les connexions lympho-conjonctives interviscerales constituent des voies de communication lymphatique.

Les structures conjonctives organisées intra- et périvisceral représentent des barrières anatomiques devant la propagation des processus inflammatoires ou tumoraux et elles ont une localisation lymphatique.

Les pédicules vasculo-nerveux importants qui traversent ces barrières représentent des zones de communication inter territoriales.

Toutes ces structures constituent des repères de l'attitude thérapeutique dans la chirurgie oncologique du cou.

RÉFÉRENCES

1. Becker W., Naumann H.H., Pfaltz C.R., *Ear, nose and throat diseases*, Ed. Thieme Medical Inc, New York, 1989, 421-432.
2. Berkovitz B.J., Moxham H., *A textbook of head and neck anatomy*, Ed. Yearbook Medical Publishers Inc, Bristol, 1988, 119-120, 134-136, 310-318, 332-344.
3. Cobzeanu M.D., *Aspectul laringectomiilor parțiale verticale în cadrul tratamentului complex al neoplasmului laringian*, Teză de doctorat, IMF Iaşi, 1985.
4. Cummings C.W., Fredrikson J.M., Harker L.A., Krause C.J., Schuller D.E., *Otolaryngology head and neck surgery*, 3rd ed, Ed. Mosby, New York, 1998.
5. Guerrier J., Les lymphatiques du larynx, étude anatomo-clinique, *Les Cahiers d'ORL*, 1981, TXVI, 2, 97-102.
6. Guerrier J., Anatomie du larynx et chirurgie fonctionelle du cancer du larynx, *Les Cahiers d'ORL*, 1984, TXIX, 7, 519-532.
7. Guerrier J., La région sous hyoidienne - anatomie, *Les Cahiers d'ORL*, 1986, TXXI, 7, 519-532.
8. Guerrier J., Les lymphatiques et la triangulation chirurgicale du cou, ,, 1986, TXXI, 10, 811-821.
9. Jabour B.A., Lufkin R, Havafee W., The larynx and trahea, *Curr Op Radiobiol*, 1990, 2 (1), 118-121.
10. Kleinsasser O., *Tumors of the larynx and hypopharynx*, Ed. Thieme Medical Publishers, New York, 1988.
11. McCarthy J.G., Chicarilli Z.N., Anatomic aspects of plastic surgery, in : *Tumours of the head and neck and skin*, vol. 5, Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990, 4275-4277.
12. Silver C.E., *Laryngeal cancer*, Ed. Thieme Medical Publishers Inc, New York, 1991.
13. Snell S.R., *Clinical anatomy for medical students*, 4th ed, Ed. Little Brown and Company, London, 1992, 752-761, 784.
14. Verge P., Vannenville G., Verg J., Fain J., Les lymphatiques du larynx - Etude anatomique, *Les Cahiers d'ORL*, 1981, TXVI, 6, 349-359.
15. Verge P., Vannenville G., Verg J., Fain J., Chazal J., Les lymphatiques du larynx - Etude anatomique, *Les Cahiers d'ORL*, 1981, TXVI, 4, 329-339.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

IMPLICAREA FAMILIEI ÎN EDUCAŢIA PENTRU SĂNĂTATE ORO-DENTARĂ A ŞCOLARILOR

Elena Mihaela Cărăuşu, C.B. Mihăilă, L.L. Indrei
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică

FAMILY INVOLVEMENT IN SCHOOLCHILDREN DENTAL HEALTH EDUCATION (Abstract). Education for oral-dental health in children is that component of general health education aimed at creating cultural health models, cultivating in the young generation a healthy hygienic behaviour and outlying the opinions about the ways dental disorders can be prevented and treated. The most important goal of health education is to contribute to the preservation/improvement of children's oral health status. Goals. This study has two main goals: to assess the exact health education knowledge of the questioned parents and to evaluate their involvement in the oral health education and promotion. Material and method. This study included 95 parents, aged between 25 and 49 years, with children in primary schools. For data collection a questionnaire was used. The questions were grouped on common features: food habits and healthy diet, causes of oral disease, prevention of oral disease, dental visit habits, oral hygiene habits. Results. The study revealed that parents have a moderate knowledge about dental health education and dental caries prevention, no significant sex differences being found, and poor knowledge about periodontal diseases prevention. As to food hygiene, parents proved a sound knowledge about healthy and unhealthy diet. Our conclusions at the end of this study is that the family with children in primary schools do not get involved in oral/dental health education. Key words: DENTAL HEALTH EDUCATION, ORAL HYGIENE HABITS, FOOD HABITS, HEALTHY DIET

D. Sigaudes afirma că „a modifica un comportament nociv pentru sănătate sau, mai bine, a învăţa comportamente care-i sunt favorabile...acesta este obiectul educaţiei pentru sănătate". Educaţia pentru sănătate oro-dentară a populaţiei este deci, componenta educaţiei permanente care are menirea de a contribui la crearea unor modele cultural-sanitare, menite să formeze o opinie privind modalităţile de prevenire şi tratamentul afecţiunilor oro-dentare (2,6). Ca domeniu distinct al Sănătăţii Publice, Educaţia pentru sănătate oro-dentară se ocupă cu studiul nivelului de cultură sanitară stomatologică (cunoştinţe, atitudini, deprinderi, comportamente) ale diferitelor segmente ale populaţiei, precum şi a mijloacelor, metodelor şi procedeelor necesare formării şi dezvoltării unui comportament sanogen (1, 4). Evaluarea eficienţei acţiunilor educativ-sanitare poate fi apreciată, pe plan cognitiv, cu ajutorul unor relaţii cuantificabile între acţiunile întreprinse şi efectele acestora asupra sănătăţii (3,5). Familia reprezintă un factor esenţial în asigurarea şi promovarea sănătăţii oro-dentare a populaţiei infantile, deprinderile sanogene sunt întipărite încă de la vârste fragede, iar valorile atribuite de familie anumitor practici şi obişnuinţe sunt adesea greu de modificat şi corectat ulterior. Familia trebuie să coopereze cu şcoala în complexul proces de formare şi educare pentru sănătate oro-dentară a copilului şi adolescentului (6). Studiul a fost efectuat cu scopul de a obţine informaţiile, cu privire la nivelul educativ sanitar stomatologic în familiile copiilor şcolari din clasele primare, necesare elaborării unui program coerent de educaţie pentru sănătate oro-dentară, cu largă aplicabilitate la nivelul învăţământului primar.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost cuprinşi în studiu 95 părinţi care au copii şcolari în învăţământul primar. Vârsta medie a lotului studiat este de 38,7 ani ± 6,1 ani. Un factor important care influenţează analiza ulterioară a datelor este nivelul de instrucţie şcolară; astfel, 46 părinţi (46,4%) sunt licenţiaţi, 34 (35,8%) au studii medii, 10 (10,5%) studii tehnice, iar 5 (5,3%) studii gimnaziale şi primare.

Evaluarea nivelului cognitiv educativ-sanitar s-a realizat prin metoda chestionarului care a condus la obţinerea unor date pertinente privind nivelul real de cultură sanitară stomatologică al grupului investigat. Chestionarul administrat a cuprins întrebări grupate în două domenii: pentru evaluarea nivelului cognitiv şi pentru evaluarea nivelului comportamental. A fost realizată o bază relaţională de date care a permis şi prelucrarea statistică facilă a răspunsurilor la întrebări. Evaluarea calităţii răspunsului la fiecare întrebare s-a realizat cu ajutorul unei scale, stabilită pentru fiecare întrebare. Pe baza evaluării calităţii răspunsurilor s-au stabilit nivelul cognitiv educativ-sanitar stomatologic şi nivelul comportamental (individual şi global) şi corespondenţa între nivelul cognitiv şi aplicarea informaţiilor corecte privind sănătatea oro-dentară.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Pentru evaluarea nivelului de cunoştinţe al părinţilor privind etiologia cariei dentare şi a afecţiunilor parodontale în chestionar au fost incluse două întrebări (1 şi 3). Prelucrarea statistică şi analiza datelor a arătat că cel mai ridicat nivel cognitiv îl au subiecţii de sex feminin, 53,2% oferind răspunsuri bune şi foarte bune (fig. 1). Nivelul cognitiv mediu calculat pentru întregul lot a fost de 59,47%. Menţionăm că cele mai multe răspunsuri eronate s-au înregistrat la întrebările privind etiologia afecţiunilor parodontale (fig. 2) nivelul cognitiv mediu calculat fiind semnificativ mai redus - 42,46%.

Pentru evaluarea nivelului de cunoştinţe al părinţilor privind prevenirea cariei dentare şi a afecţiunilor parodontale în chestionar au fost incluse două întrebări (2 şi 4). Aprecierea corectitudinii răspunsurilor s-a realizat utilizând o scală de evaluare cu 7 trepte şi respectiv 4 trepte. Doar 4,2% dintre părinţii chestionaţi au răspuns corect. Nivelul cognitiv mediu calculat pentru întregul lot a fost de 59,47% pentru prevenirea cariei dentare şi 41% pentru prevenirea afecţiunilor parodontale (fig. 3-4). Studiul nivelului de cunoştinţe privind prevenţia cariei şi paro-

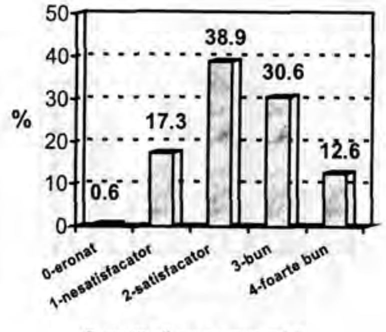


Fig. 1. Nivelul cognitiv privind etiologia cariei dentare

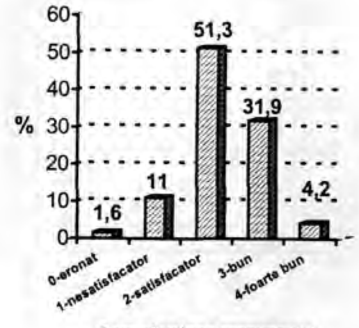


Fig. 2. Nivelul cognitiv privind etiologia afecţiunilor parodontale

dontopatiei a arătat că cel mai ridicat nivel îl prezintă persoanele de sex feminin: 50%, la grupa de vârstă 30-39 ani, privind prevenţia cariei şi 35,18%, la grupa de vârstă 40-49 ani, în ceea ce priveşte prevenţia parodontopatiei.

Pentru studiul nivelului de cunoştinţe privind igiena alimentaţiei s-a utilizat un set de 12 întrebări specifice acestei problematici. Evaluarea calităţii răspunsurilor s-a realizat pe două domenii distincte: alimentaţia sanogenă şi alimentaţia cariogenă (fig. 5-6). Nivelul cognitiv mediu calculat pentru întregul lot a fost de 58,5% pentru dieta sanogenă şi 59,55% pentru cea nesanogenă. Rezultatele obţinute au arătat diferenţe semnificative (la pragul de semnificaţie statistică p=0,01), între cele două sexe, 34 părinţi (27 de sex masculin şi 7 de sex feminin) neavând informaţiile minime despre alimentele sanogene.

Evaluarea nivelului de cunoştinţe al părinţilor privind igiena oro-dentară a copiilor lor a arătat că cel mai ridicat nivel cognitiv îl au subiecţii de sex feminin dar, numai 13,7% dintre părinţi au răspuns foarte bine (fig. 7-8). Nivelul cognitiv mediu calculat pentru întregul lot a fost de 55,3% pentru igiena orală şi 62,8% pentru ritmul de periaj dentar.

Aprecierea nivelului general de cunoştinţe privind sănătatea oro-dentară la întreg lotul studiat a arătat că doar 2,1% din totalul lotului de părinţi au oferit răspunsuri corecte şi complete.

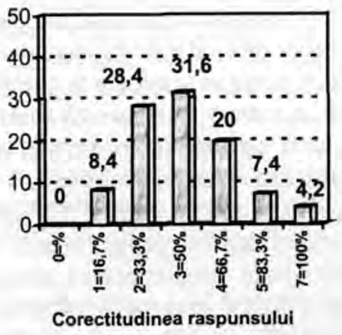


Fig. 3. Nivelul cognitiv privind prevenirea cariei dentare

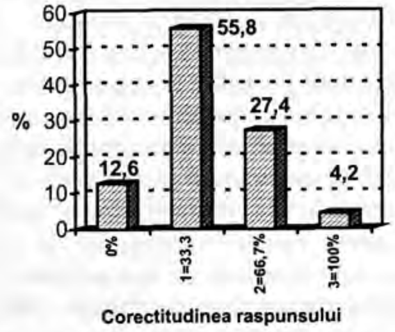


Fig. 4. Nivelul cognitiv privind prevenirea afecţiunilor parodontale

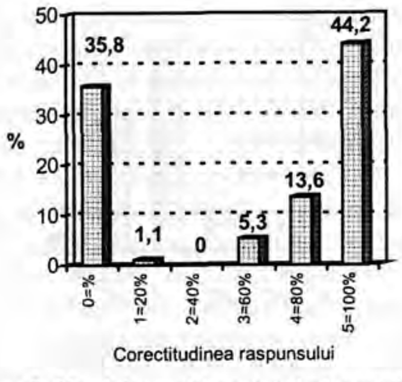


Fig. 5. Nivelul cognitiv privind alimentaţia sanogenă

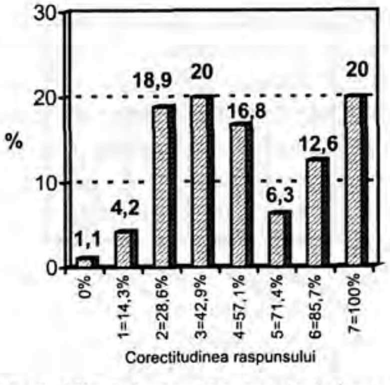


Fig. 6. Nivelul cognitiv privind alimentaţia cariogenă

Evaluarea nivelului comportamental

Pentru studiul nivelului comportamental privind igiena alimentaţiei s-a utilizat un set de întrebări specifice care au permis evaluarea frecvenţei de consum a alimentelor sanogene şi nesanogene. Rezultatele sunt prezentate sintetic în fig. 9-10.

Evaluarea preocupării părinţilor privind starea de igienă oro-dentară a copiilor a arătat că cel mai ridicat nivel comportamental îl au subiecţii de sex feminin (fig. 11); mamele îşi ajută deseori copiii la periajul dentar, îi verifică şi discută despre tehnica de periere corectă a dinţilor. Îngrijorător este faptul că 12,6% dintre părinţi controlează dinţii copilului numai atunci când acesta se plânge de dureri şi atunci sunt preocupaţi doar de schimbarea dinţilor şi afectarea carioasă.

Evaluarea gradului de conştientizare a părinţilor privind problemele de sănătate oro-dentară ale copiilor lor relevă că 37,6% din totalul părinţilor chestionaţi apreciază ca fiind „relativ bună" starea de sănătate oro-dentară a copiilor, în timp ce, 20,3% o consideră satisfăcătoare şi 21,8% nu cunosc starea de sănătate oro-dentară a copiilor sau nu fac aprecieri asupra acesteia (fig. 12). Dintre părinţii de sex masculin, 49,9%, nu fac aprecieri asupra sănătăţii oro-dentare a copiilor lor.

Evaluarea nivelului comportamental global - presupune evaluarea gradului în care comportamentele sanogene privind sănătatea orală sunt aplicate în viaţa cotidiană. Din totalul lotului studiat doar 6 părinţi (15,83%), au un nivel comportamental global sanitar stomatologic bun şi 45 (47,37%) mediocru (fig. 13-14).

Studiul surselor de informare privind sănătatea oro-dentară a arătat că: cea mai utilizată sursă de informaţii este TV (65,3%), urmată de informaţiile din cărţi (40%) şi reviste (35,8%). Informaţiile de la medicul stomatolog sunt apreciate la 14,7%.

Evaluarea accesibilităţii la sursele de informaţie privind sănătatea oro-dentară s-a făcut pe sexe şi grupe de vârstă: media pe totalul sexului feminin a arătat că sursa cea mai accesibilă este TV, urmată de reviste, cărţi şi întâlnirile cu stomatologul la şcoală; media pe totalul sexului masculin a arătat că cea mai accesibilă sursă este TV, urmată în ordine de radio, reviste şi cărţi.

Aprecierea implicării părinţilor în educaţia sanitar stomatologică şi în supravegherea stării de sănătate oro-dentară a copiilor lor s-a realizat pe grupe de vârstă şi sexe: mamele, 78,94% din grupa de vârstă 30-39 ani, majoritatea cu doi copii în familie, au cea mai mare grijă de educaţia şi sănătatea copiilor lor, cel mai scăzut procent înregistrându-se la grupa 20-29 ani (4,54%); studiul implicării sexului masculin, indiferent de gradul de instrucţie şcolară, arată că

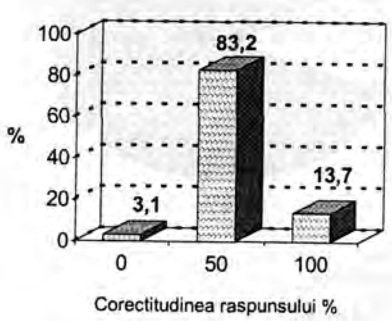


Fig. 7. Distribuţia nivelului cognitiv cu privire la metodele şi mijloacele de menţinere a igienei orale

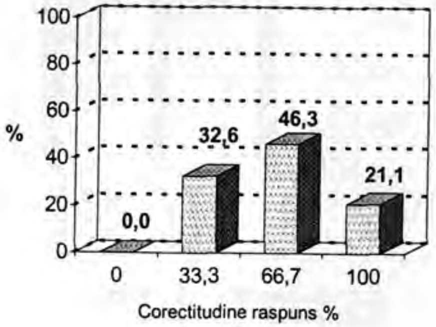


Fig. 8. Distribuţia nivelului cognitiv cu privire la orarul periajului dentar

78,57% (majoritatea fiind din grupa de vârstă 30-49 ani), nu se implică în educaţia şi problemele de sănătate ale copiilor lor.

CONCLUZII

Nivelul cognitiv-educativ sanitar stomatologic al părinţilor luaţi în studiu este precar; acest aspect denotă o cultură sanitară mediocră, indiferent de gradul de instrucţie şcolară a acestora. Nivelul comportamental global sanitar stomatologic este mediocru, se poate concluziona că nu deţin suficiente informaţii privind sănătatea oro-dentară, nu există motivaţie pentru respectarea normelor de igienă oro-dentară şi nu s-au format deprinderile minime privind igiena oro-dentară.

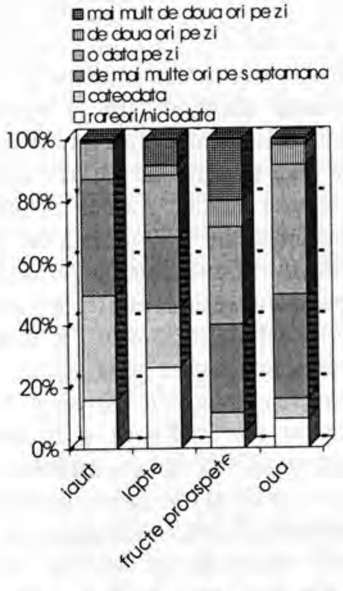


Fig. 9. Frecvenţa de utilizare a alimentelor sanogene

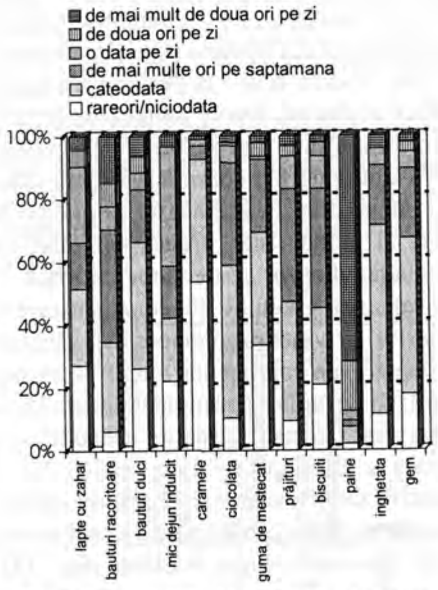


Fig. 10. Frecvenţa de utilizare a alimentelor nesanogene

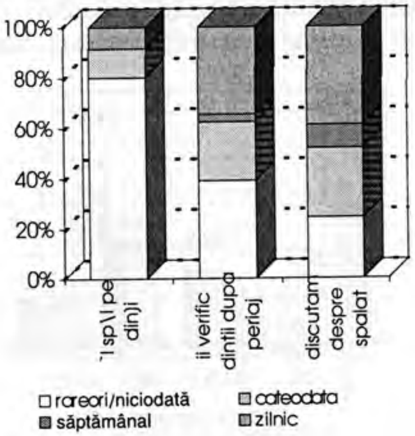


Fig. 11. Evaluarea preocupării părinţilor privind starea de igienă orală a copiilor

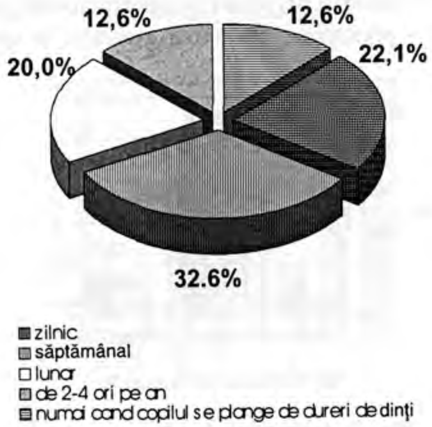


Fig. 12. Evaluarea preocupării părinţilor privind starea de sănătate oro-dentară a copiilor

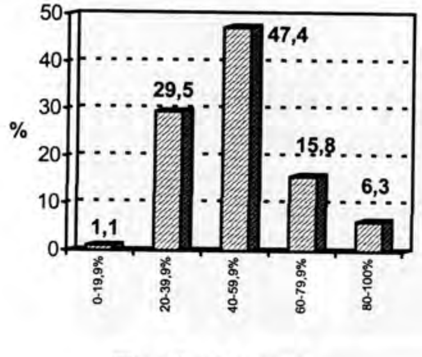


Fig. 13. Distribuţia nivelului comportamental global

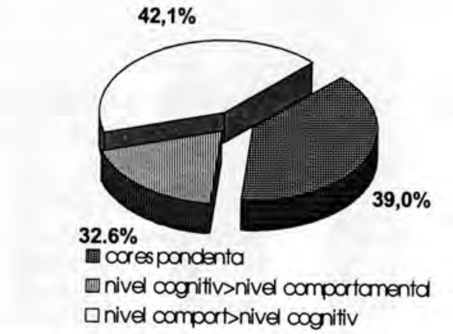


Fig. 14. Structura corespondenţei dintre nivelul cognitiv şi cel comportamental

Sursele de informare utilizate în educaţia pentru sănătate stomatologică sunt reduse ca număr şi ca diversitate a informaţiilor fiind reprezentate în principal de radio, televiziune, ziare şi reviste. Implicarea părinţilor în educaţia sanitară stomatologică a copiilor lor este redusă şi sporadică. Părinţii sugerează ca educaţia sanitară stomatologică a copiilor lor să fie făcută în cadru organizat de către echipa stomatologică (medic şi nursă) având ca ajutoare active şcoala şi familia.

BIBLIOGRAFIE

1. Botea I.D., *Prevenirea îmbolnăvirilor aparatului dento-maxilar*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1991.
2. Cărăuşu E.M., Duda R., Nutrition study in corelation with the morbidity trough dental decay in a collectivity of children, *The Ist European Symposium „Nutrition and Health”*, Iaşi, 1997, 87.
3. Cărăuşu E.M., Duda R., Studiul prezenţei fluorului în sursele de apă potabilă şi morbiditatea determinată de caria dentară - sinteză privind zona Moldovei, *Pagini Medicale Bârlădene*, 2000, 28, 3-4.
4. Cărăuşu E.M., Proiectarea şi gestiunea unei baze de date pentru monitorizarea eficacităţii programelor de prevenire a cariei dentare la populaţia infantilă, *Rev Med Stom*, 2000, 4 (1), 77-80.
5. Dănilă I., Riscul carios. Terminologie, modele de apreciere, strategii; *Rev Med Stom*, 1998, 2 (3), 64-67.
6. Duda R., Havriliuc C., Vitcu L., Cărăuşu E.M., *Medicină socială şi management sanitar stomatologic*, Lit. UMF Iaşi, 1993, 35-57.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

PROBLEME ALE ORIENTĂRII PROFESIONALE LA ELEVII CU HEMIPAREZĂ SPASTICĂ

Adriana Albu[1], L.L. Indrei[2], M. Albu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Igienă
Facultatea de Medicină Stomatologică
2 Disciplina de Igiena Alimentaţiei
3 Dispensarul medical Dumeşti, Vaslui

PROFESSIONAL GUIDANCE PROBLEMS IN SPASTIC HEMIPARESIS SCHOOLCHILDREN (Abstract): People with physical handicap adapt themselves with more difficulties to profesions that require manual abilities. For these youngsters, the profesional guidance plays a major role. Their desire is to become independent from the social point of view, independe which is linked with a profesional activity. If the youngsters with physical handicaps are correctly orientated, they become socialy independent and they perform their profesional duties with great correctness. In order to fulfill this goal we must understand the nature of the motric problems. This knowledge is obtained by using a series of tests that allows us to evaluate the degree of motric handicap. The physical defficiency, followed by the integration in a special school, may result in personality problems. Briefly, the motric handicap problem must be disscussed in a complex, following medical aspects but also profesional, psyhic and social aspects. **Key words**: SPASTIC HEMIPARESIS, PROFESIONAL GUIDANCE, PERSONALITY

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost investigate 58 de eleve cu hemipareză spastică provenind de la Grupul Şcolar „Ion Holban" Iaşi.

Am aplicat testul Ozeretski şi scala de măsurare a dependenţei interpersonale Hirschfel-Hklerman.

Testul Ozeretski permite aprecierea vârstei motrice şi stabileşte diagnosticul de dezvoltare motrică. Acest rezultat se obţine prin calcularea diferenţei existente între vârsta cronologică şi cea motrică a elevului. Rezultatele indică un nivel motric normal sau un retard motric ce poate fi uşor (întârziere motrică uşoară), mediu (deficienţă motrică), grav (arierare motrică) sau foarte grav (idioţenie motrică) (7).

Scala de măsurare a dependenţei interpersonale permite aprecierea unor trăsături de personalitate. Este o scală de autoevaluare cu 48 de itemi orientaţi pe 3 direcţii:

- încredere emoţională în alte persoane;
- lipsa autoîncrederii sociale;
- afirmarea autonomiei (4).

Fiecare răspuns are 4 variate (totdeauna, adeseori, uneori, niciodată) iar pacientul răspunde încercuind doar una din variante.

Testul a fost aplicat elevilor cu vârste între 10 şi 18 ani, elevi care au posibilitatea de autoevaluare. Prelucrarea datelor s-a făcut pornind de la criteriul χ^2 (5).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Au fost examinate 58 de fete, cu diagnosticul de hemipareză spastică.

1. Testul Ozeretski permite calcularea vârstei motrice a copilului cu deficienţă fizică. La copii cu hemipareză spastică vârsta motrică variază de la normalitate până la retard motric foarte grav. Tocmai această varietate a deficienţei funcţionale determină necesitatea testării în vederea orientării profesionale.

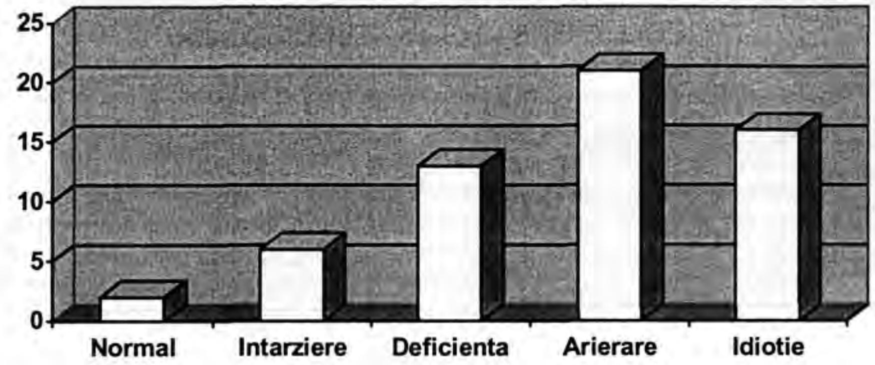


Fig. 1. Hemipareza spastică - gradul deficienţei motrice

Vârsta motrică este aceeaşi cu vârsta cronologică la 3,44% din copii. O deficienţă uşoară, cu o diferenţă de până la 1 an şi 6 luni între cele două vârste, se constată la 10,34% din copii. Rezultă că 13,78% din copii au forme uşoare de boală, fără deficienţe motorii sau cu o deficienţă minoră (fig. 1).

Deficienţa medie, reprezentând o diferenţă de până la 3 ani, apare la 22,41% din cazuri. Predomină copii cu o deficienţă gravă (36,20%) şi foarte gravă (27,58%). Practic, peste jumătate din copii diagnosticaţi cu hemipareză spastică (63,78%) prezintă o deficienţă accentuată sau gravă, ce va ridica probleme cu orientarea profesională.

2. Testul de dependenţă interpersonală permite aprecierea unor trăsături ale personalităţii.

a. Încrederea emoţională în alte persoane este echilibrată la 32,80% din fete. Predomină copii cu o încredere emoţională exagerată în cei din jur, care au nevoie de un suport emoţional, de o persoană care să le sprijine permanent (63,80%) (tabel I).

La polul opus se încadrează 3,4% dintre fete, care refuză încrederea persoanelor din ambient. În ansamblu, se constată faptul că doar 32,8% din fete prezintă o relaţie emoţională echilibrată, restul de 67,2% având probleme psihologice ce trebuie tratate.

Am calculat corelaţia statistică dintre vârsta motrică şi răspunsul la scala de încredere emoţională în alte persoane. Diferenţele sunt statistic nesemnificative, ceea ce indică o apariţie a tulburărilor de personalitate la majoritatea fetelor.

b. Lipsa autoîncrederii sociale sau autoevaluarea este echilibrată şi bazată pe un sistem general de valori la 29,31% din fete. Autoevaluarea negativă (scor foarte mic) apare la un singur copil (1,7%), care prezintă un sistem defensiv faţă de societatea care nu este pregătită să-l accepte şi să-l ajute (tabelul II).

Scorurile mari demonstrează o dependenţă socială exagerată. Astfel de scoruri apar la 68,97% din copii, care sunt dependenţi de o persoană „model", de regulă selectată din şcoală. Dacă modelul este o persoană sănătoasă, comportamentul ei este greu de reprodus, generând fenomene de depresie. Pe de altă parte, este posibil ca pe viitor să nu-şi mai găsească acest model, context în care problemele sociale se vor agrava (3,6).

Am calculat corelaţia dintre vârsta motrică şi scala lipsei autoîncrederii sociale şi diferenţele constatate sunt nesemnificative statistic, ceea ce indică apariţia unor probleme ale relaţiei sociale. Din acest motiv nu este recomandată înscrierea în această şcoală a copiilor cu forme uşoare de boală. Beneficiile recuperatorii sunt modeste, dar problemele sociale care apar sunt severe.

Afirmarea autonomiei este prezentă la 46,5% din fete, ce se consideră indepen-

TABEL I

Corelaţia vârstă motrică-încredere emoţională

Vârsta motrică						Total	
Încredere emoţională	Normală	Întârziere	Deficienţă	Arierare	Idioţie	Nr	%
Scor mic			1	1		2	3,4
Scor mediu	1	3	3	7	5	19	32,8
Scor mare	1	3	9	13	11	37	63,8
Total	2	6	13	21	16	58	100

TABELUL II

Corelaţia vârstă motrică-încredere socială

Vârsta motrică						Total	
Încredere socială	Normală	Întârziere	Deficienţă	Arierare	Idioţie	Nr	%
Scor mic		1				1	1,72
Scor mediu		1	4	7	5	17	29,31
Scor mare	2	4	9	14	11	40	68,97
Total	2	6	13	21	16	58	100

TABELUL III

Corelaţia vârstă motrică-autonomie

Vârsta motrică						Total	
Autonomie	Normală	Întârziere	Deficienţă	Arierare	Idioţie	Nr	%
Scor mic	1	3	6	9	8	27	46,55
Scor mediu	1	3	5	11	7	27	46,55
Scor mare			2	1	1	4	6,9
Total	2	6	13	21	16	58	100

dente. Dependenţa este afirmată de 46,5% din fete, din care 29,3% au o dependenţă reală explicată prin gravitatea deficienţei (tabelul III).

Scorurile mari demonstrează o exagerare a independenţei, evidenţiată la 6,9% din fete. Aceasta este riscantă, putând genera aspiraţii ce depăşesc posibilităţile reale. Depăşirea posibilităţilor va duce, inevitabil, la eşec, ceea ce va determina fie o reevaluare pozitivă, fie o stare depresivă (6).

Corelaţia vârstă motrică-afirmarea autonomiei evidenţiază diferenţe nesemnificative statistic, deci problemele psihice apar chiar dacă vârsta motrică este normală (1).

Fetele care se încadrează la un nivel mic sau mare au probleme de personalitate ce necesită consultul unui specialist.

CONCLUZII

Tulburările psihice nu sunt dependente de deficienţa/incapacitatea motrică. Ele sunt generate de aspectul corporal modificat şi de reacţiile negative ale celor din jur.

Apare un semn de întrebare legat de înscrierea acestor copii în şcoli speciale. Copii cu vârstă motrică normală sau cu întârzieri beneficiază puţin de posibilităţile oferite de şcoală, dar în timpul şcolarităţii dezvoltă unele probleme de personalitate. Este necesară revizuirea baremelor cu reducerea numărului de elevi orientaţi către şcoli speciale.

La copii problema hemiparezei spastice este mult mai dificilă comparativ cu adultul. Pe lângă aspectul medical trebuie să abordăm problemele profesionale, psihice şi sociale (2).

Se impune o restructurare a şcolilor speciale cu transformarea lor în şcoli mixte (băieţi şi fete) şi diversificate în ceea ce priveşte deficienţa (pentru deficienţi motori, mintali şi senzoriali). În acest fel elevul rămâne aproape de familie şi are posibilitatea cunoaşterii unor parteneri de sex opus în vederea întemeierii unor familii.

BIBLIOGRAFIE

1. Albu A., *Noi teste fiziometrice de apreciere a dezvoltării fizice şi a stadiilor incipiente ale afecţiunilor motorii*, Teză de doctorat, UMF Iaşi, 1997.
2. Amiel-Tison C., *L'infirmite motrice d'origine cerebrale*, Ed. Mason et Cie, Paris, 1997.
3. Condert A.J., Lachal C., Assistance a l'enfant inadpte, *Enc Med Chir*, Psychiatrie, 1984, 37955, A10, 7-21.
4. Lăzărescu M., *Psihopatologie clinică*, Ed. Helicon, Timişoara, 1994.
5. Michaud A., Meyer A., Adolescent et exclusion, *Rev Med Suisse Romande*, 1995, 115, 487-490.
6. Novak A., *Ghid statistic pentru cercetările din educaţie şi învăţământ*, Ed. Litera, Bucureşti, 1988.
7. Tecklin J.S., *Pediatric physical therapy*, Ed. JB Lippincot Comp, Philadelphia, 1989.

NOUTATE

INFECŢIA CU VIRUSUL HEPATITIC C ŞI BOLILE LIMFOPROLIFERATIVE

În timp ce asocierea infecţiei cu VHC cu crioglobulinemia mixtă esenţială este bine cunoscută, asocierea cu bolile limfoproliferative este mai puţin familiară. În studii recente se demonstrează că infecţia cu VHC este prezentă în până la 30% din cazurile diagnosticate cu limfom malign non-Hodgkin, mai ales cu celule B, mulţi dintre aceştia având asociată crioglobulinemia mixtă esenţială. Se pare că cel mai frecvent este implicat genotipul 2 al VHC. Afectarea extraganglionară (mai ales la nivelul ficatului şi glandelor salivare) este tipică.pentru limfoamele asociate cu VHC. De asemenea limfomul gastric MALT a fost regăsit frecvent în asociere cu infecţia cu VHC. În ceea ce priveşte patogeneza, se pare că crioglobulinemia mixtă esenţială precede apariţia LMNH. La pacienţii cu crioglobulinemie mixtă esenţială, cu sau fără LMNH, a fost demonstrată o replicare anormală a limfocitelor, în contrast cu pacienţii cu VHC fără crioglobuline. Se pare că factorul reumatoid determină predispoziţia unor celule spre degenerare malignă. Stimulul pare a fi proteina virală E2. Rearanjarea genelor care codează imunoglobulinele şi expresia exagerată a bcl-2 a fost regăsită în limfocitele pacienţilor cu crioglobulinemie mixtă esenţială. Majoritatea hematologilor tratează cazurile de limfoame asociate cu VHC cu schemele uzuale, răspunsul fiind similar cu cel din cazurile neasociate cu VHC. Totuşi s-au obţinut remisiuni parţiale şi chiar complete după tratament antiviral cu interferon (Hausfater P., Cacoub P., Sterkers Y., Thibault V., Amoura Z., Nguyen L. et al., Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases, *Am J Hematol*, 2001, 67 (3), 168-171).

Gabriela Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

ACTIVITATEA UNOR ENZIME ERITROCITARE ÎN CAZUL PACIENŢILOR CU DIFERITE FORMAŢIUNI TUMORALE LA NIVELUL CAVITĂŢII ORALE

Mariana Pavel[1], Liliana Foia[1], Eugenia Popescu[2], Irina Iacobovici[1], Natalia Costuleanu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Biochimie
2 Clinica de Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială

DETERMINATION OF SEVERAL ERYTHROCYTE ENZYMES ACTIVITY IN PACIENTS WITH DIFFERENT TUMORS OF THE ORAL CAVITY (Abstract): Considering the influence on the molecular level of the neoplasic factors, upon several proteins, nucleic acids, one can say that some of the oncogenesis determinants are represented by genetic mutations. Free radicals, including also some organic peroxides are considered as tumour promoters, although the exact mechanism of this process in still unknown. The neoplasic disease is characterized generally by disorders of the control processes, including the one displayed on the subcellular level. Considering the enzymatic changes occurred in erythrocytes and determined by the disturbances of membrane permeability, we evaluated the response of several aggressions at the erythrocyte level, in case of maxilo-facial tumours. Our results show increase of the LDH, G-6-P-DH activity and decrease of catalase activity within the erythrocyte. **Key words**: TUMOUR, ERYTHROCYTE, ENZYMES

În general, factorii cancerigeni acţionează la nivel molecular interacţionând cu macromoleculele celulare (proteine, acizi nucleici). Ca rezultat apar mutaţii genetice care vor induce oncogeneza.

În stadiul iniţial al cancerogenezei, anumiţi agenţi fizici, chimici sau biologici produc alterarea ireversibilă a structurii ADN-ului celular, în procesul distructiv fiind citaţi în unele cazuri radicalii liberi.

Promotori tumorali sunt consideraţi atât radicalul superoxid cât şi alţi peroxizi organici. Datele despre participarea acestora în carcinogeneză sunt multe, dar sunt destule lacune în cunoaşterea exactă a mecanismului acestui proces foarte complex.

Procesele neoplazice prezintă unele analogii metabolice cu sistemele normale intens proliferative. Glicoliza anaerobă rămâne o particularitate metabolică importantă a celulelor canceroase, dar nu trebuie considerată ca o trăsătură specifică şi indispensabilă malignităţii, ci ca o manifestare metabolică adaptativă a celulei neoplazice.

Boala canceroasă se caracterizează prin dereglări ale proceselor de control metabolic la nivel subcelular, celular şi la nivelul întregului organism.

În cazul unor tumori apar în primul rând perturbări ale enzimelor glicolitice. De asemeni scade nivelul nucleotidelor în ţesutul tumoral (la nivelul mitocondriilor).

Asistăm în acelaşi timp la o modificare a permeabilităţii membranelor care favorizează ieşirea enzimelor din celulele afectate.

În studiul făcut de noi am încercat să observăm care este răsunetul unor agresiuni la nivelul eritrocitului în cazul unor tumori maxilo-faciale.

Pentru aceasta trebuie să evidenţiem la început câteva particularităţi ale eritrocitului normal, în ce priveşte metabolismul glucidic şi comportarea unor activităţi enzimatice în cazul stressului oxidativ.

Din acest punct de vedere este cunoscut faptul că metabolismul eritrocitar are anumite diferenţe faţă de cel al altor celule; fiziologic eritrocitul metabolizează glucoza mai ales pe căi neoxidative, când peste 90% din glucoză este metabolizată pe calea glicolizei anaerobe şi doar 8-11% ia calea oxidativă a şuntului pentozic.

Glicoliza anaerobă este sursa energetică principală a eritrocitului, cu formarea de acid lactic ce va difuza în plasmă, de unde este extras şi metabolizat de alte celule.

De asemeni s-a demonstrat o creştere a concentraţiei acidului lactic în sângele venos aferent tumorilor maligne, ceea ce confirmă o creştere a glicolizei anaerobe în organismele cu tumori.

Pentru eritrocit, calea pentoz-fosfaţilor deţine o importanţă fiziologică deosebită, nefiind furnizoare de energie, dar fiind singura cale metabolică de sinteză eritrocitară a NADPH necesar menţinerii unui echilibru a sistemului reducător (GSH/GSSG), pentru protectia Hb împotriva agenţilor oxidanţi.

Principala activitate enzimatică din această cale metabolică este G-6-P-DH; activitatea acestei enzime pentru eritrocit este esenţială, pentru furnizarea NADPH necesar menţinerii GSH în stare redusă şi deci pentru prevenirea peroxidării lipidice.

Ajustarea activităţii G-6-P-DH este recunoscută ca parte esenţială a răspunsului celular coordonat la stressul oxidativ (8).

Spre deosebire de eritrocit, în celelalte ţesuturi, G-6-P-DH poate fi reglată la nivelul biosintezei, unde efect pozitiv au insulina (3), acizii graşi (2), glucoza, procesele oxidative (5).

Printre alte sisteme enzimatice capabile să protejeze împotriva agenţilor oxidanţi există şi activitatea catalazei. Eritrocitul conţine cantităţi mari de catalază care se presupune că acţionează ca un "canal de scurgere" pentru îndepărtarea H_2O_2 şi a anionului superoxid.

Printre multiplele afecţiuni ale cavităţii orale sunt şi formaţiunile tumorale ce pot apărea la nivelul maxilarelor sau a parotidelor. De aceea am considerat că este util să urmărim activităţi enzimatice eritrocitare din principalele căi metabolice care au importanţă deosebită în aceasta celulă, mai ales în metabolizarea glucozei. Astfel, am urmărit procesul glicolitic prin nivelul LDH, calea pentoz-fosfaţilor prin activitatea G-6-P-DH şi nivelul catalazei, enzimă implicată de asemeni în sistemul de apărare împotriva stressului oxidativ al hematiei.

MATERIAL ŞI METODĂ

De la pacienţi cu diferite forme de tumori maxilo-faciale s-a recoltat sânge, care a fost prelucrat pentru obţinerea hemolizatului.

Determinarea activităţilor enzimatice s-a realizat spectrofotometric astfel:

- determinarea LDH – după tehnica descrisă în cartea de lucrări practice a disciplinei (4);
- determinarea activităţii G-6-P-DH - după Lohr G.M. şi Waller–Bergmeyer (6);
- determinarea catalazei - după Aebi (1).

REZULTATE

În studiul făcut de noi, al activităţii unor enzime eritrocitare, am constatat modificări ale G-6-P-DH, L-DH şi catalazei la pacienţi cu diferite formaţiuni tumorale la nivelul cavităţii orale (aşa cum reiese din tabelul I).

Din tabel se constată creşteri ale G-6-P-DH, L-DH faţă de martor, în timp ce activitatea catalazei scade.

Din fig.1 se observă mai clar modificările G-6-P-DH eritrocitare, cu creşteri marcate în epiteliomul spino-celular şi în tumora sinusului maxilar stâng.

Acest lucru demonstrează rolul antioxidant protector al G-6-P-DH, care este efectiv prin producerea de NADPH necesar menţinerii, prin GSH-reductază, a unui nivel crescut de GSH.

Se cunoaşte că orice stress oxidativ duce la suprimarea rapidă a GSH, ceea ce duce la

TABELUL I

Modificarea unor enzime la pacienţi cu diferite afecţiuni tumorale

Afecţiunea	Vârsta (ani)	G-6-P-DH (mU/ml) sânge	LDH (mU/ml) sânge	Catalaza (mU/ml) sânge
Tumoră parotidă stg	65	52,93±2,2	25,28±0,2	119262±0,1x10^3
Tumoră maxilară stg	29	52,77±2,15	30,95±0,25	211002±0,15x10^3
Tumoră sinus maxilar stg	46	79,36±2,5	30,95±0,26	243111±0,18x10^3
Epiteliom spinocelular	67	59,37±2,35	30,1±0,24	266046±0,2x10^3
Chist maxilar		32,93±1,5	26,42±0,21	213282±0,16x10^3
Proces osteitic mandibular stg	65	26,12±1,12	285,7±2,5	385308±0,3x10^3
MARTOR		43±2,05	11,5±0,32	1127000±1,9x10^3

o creştere a activităţii G-6-P-DH în vederea regenerării GSH (prin generare de NADPH).

Deci apărarea antioxidantă, pentru eritrocit, este foarte importantă ţinând cont că Hb însăşi poate produce în mod continuu radicali liberi.

Peroxizii sunt agenţi oxidanţi puternici, efectul oxidativ-distructiv al acestora se poate explica prin acţiunea directă asupra grupărilor -SH din o serie de proteine. Peroxizii produc modificări patologice, aşa cum se cunosc în boli ca : ciroza, cancerul, ateroscleroza.

Aşa cum se observă din fig. 1, modificările G-6-P-DH eritrocitare au loc în mod diferit în funcţie de formaţiunea tumorală, ceea ce presupune o agresivitate diferită asupra întregii activităţi a hematiei.

Datorită activităţii bazale scăzute a G-6--P-DH (cum se constată la martor) enzima poate creşte foarte mult ca răspuns la stressul oxidativ.

Ţesuturile tumorale se diferenţiază de cele normale prin proliferarea anarhică celulară, un mecanism glicolitic anaerob intens. Ţesuturile embrionare şi cele canceroase sunt caracterizate în general prin glicoliză intensă, datorită funcţionării ineficiente a mecanismelor de coordonare a proceselor oxidative aerobe.

În ceea ce priveşte activitatea L-DH eritrocitar în cazul pacienţilor cu diverse formaţiuni tumorale la nivelul cavităţii orale (fig. 2), se constată o activitate mare, mai ales în cazul subiecţilor cu tumoră maxilară stângă.

Acest aspect demonstrează o glicoliză accentuată şi la nivelul eritrocitului nu numai în ţesutul tumoral, glicoliza fiind calea principală de procurare a energiei (sub forma de ATP) necesară unei bune funcţionări a hematiei.

În ce priveşte activitatea catalazei (fig. 3) se constată o scădere a acesteia în cazul unor tumori.

Scăderea drastică a catalazei eritrocitare la pacienţii cu tumoră de parotidă stângă poate indica perturbarea sistemelor de luptă împotriva stressului oxidativ. Procesul distructiv este foarte mare şi în acest caz catalaza are mai curând rol peroxidazic. În aceste cazuri poate avea loc oxidarea grupărilor -SH (catalaza conţine 16 resturi de cisteină) ceea ce ar putea explica disocierea enzimei.

În urma disocierii, proprietăţile catalazei sunt modificate deoarece, în contrast cu tetramerul, dimerul nu conţine activitate catalazică, dar reţine activitatea peroxidazică.

Scăderea activităţii catalazei eritrocitare, în cazul formaţiunilor tumorale ale cavităţii orale, poate fi explicată tocmai prin distrugerea structurii cuaternare a catalazei (când disocierea enzimei duce la apariţia proprietăţilor peroxidazice).

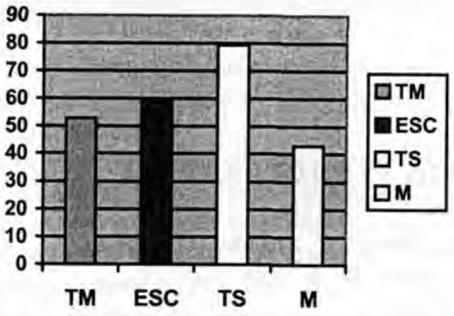


Fig. 1. G-6-P-DH (sânge) în diferite formaţiuni tumorale la nivelul cavităţii orale. TM - tumoră parotidă stângă ; ESC - epiteliom spino-celular ; TS - tumoră sinus maxilar stâng ; M - martor

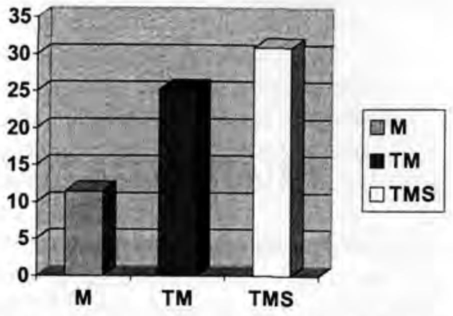


Fig. 2. LDH (sânge) în diferite formaţiuni tumorale la nivelul cavităţii orale. M - martor ; TM - tumoră parotidă stângă ; TMS - tumoră maxilară stângă.

CONCLUZII

În ţesuturile tumorale are loc un proces glicolitic intens cu o creştere a acestui proces şi în eritrocit.

La nivelul cavităţii orale sunt cunoscute o serie de formaţiuni tumorale care au ca rezultat o creştere a activităţii L-DH eritrocitar, demonstrând astfel o glicoliză intensă.

Creşterea activităţii G-6-P-DH eritrocitare la pacienţii cu diferite afecţiuni tumorale la nivelul cavităţii orale confirmă rolul protector antioxidant al G-6-P-DH.

Activitatea catalazei eritrocitare la pacienţii cu diferite afecţiuni tumorale este scăzută deoarece acest stress oxidativ duce la oxidări al grupelor -SH din structura enzimei, cu disocierea ei.

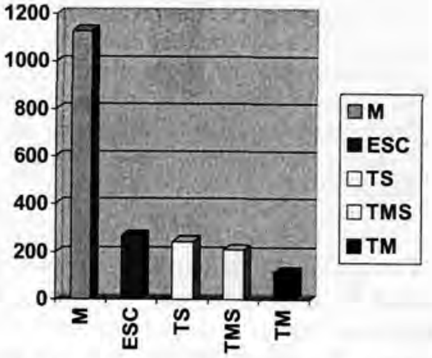


Fig. 3. Catalaza (mU/ml) în sânge în diferite formaţiuni tumorale ale cavităţii orale. M - martor ; ESC - epiteliom spino-celular ; TS - tumoră sinus maxilar stâng ; TMS - tumoră maxilară stângă ; TM - tumoră parotidă stângă.

BIBLIOGRAFIE

1. Aebi H., *Methods of Enzymatic Analysis*, Ed. Bergmeyer, 1974, (2), 673-684.
2. Clarke S.D., Jump D.B., Regulation of hepatic gene expression by dietary fats : an unique role of AGPN, *Nutrition and Gene Expression*, 1993, 3, 227-246.
3. Fritz R.S., G-6-P-DH ARNm sequence abundance in primary cultures of rat hepatocytes ; Effect of insulin and dexamethasone, *Biochem J*, 1986, 237, 617-619.
4. Gheorghiţă N., Pavel M., Iacobovici A., Jerca L., *Biochimie medicală - lucrări practice*, Lit. UMF Iaşi, 1996.
5. Li J.Y., Jaiswal A.K., Regulation of human NADPH : quinone oxidoreductase gene, *J Biol Chem*, 1992, 267, 15097-15104.
6. Lohr G.M., Waller H.D., *Methods of Enzymatic Analysis*, Ed. Bergmeyer, 1965, 744-751.
7. Olinescu R., *Radicalii liberi în fiziopatologia umană*, Bucureşti, 1994.
8. White C.W. et al., Cytokines increase rat lung antioxidant enzymes during exposure to hypoxia., *J Appl Physiol*, 66, 1003-1007.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

GELATINAZELE ÎN PERIOADA PERIIMPLANTARĂ

T. Petreuş[1], Anca Indrei[2], Carmen Elena Cotrutz[3], C. Moşoiu[1], C. Cotrutz[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Biologie Celulară şi Moleculară
Facultatea de Medicină Stomatologică
2 Disciplina de Anatomie
3 Disciplina de Biologie Celulară şi Moleculară

GELATINASES IN PERIIMPLANTATION STAGE (Abstract). The periimplantation stage in mice is marked around the 5th day after mating by blastocyst presence in the emdometrium. The events that are marking the implantation event are focused on the evolution of the extracellular matrix around the mezenchime cells that undergoes decidualization. The inductive process is guided by gelatinases and the purspose of our study is to demonstrate their presence at this level. **Key words:** BLASTOCYST, EXTRACELLULAR MATRIX, GELATINASE, IMPLANTATION

Perioada periimplantară la şoarece este marcată în jurul zilei 5 *post-coitum* de prezenţa blastocistelor la nivelul mucoasei endometrului. Evenimentele care caracterizează implantarea sunt centrate pe evoluţia matricei extracelulare în jurul celulelor mezenchimale care suferă procesul de decidualizare. În cadrul acestor evenimente are loc o transformare para-epitelială a celulelor stromale. Procesul de inducţie este mediat de un complex de factori dintre care interesul nostru priveşte gelatinazele.

MATERIAL ŞI METODE

Materialul a constat din:

- şoareci Wistar femele gravide
- anticorpi monoclonali anti MMP2 CA4001 şi MMP9 GE213
- anticorpi FITC conjugaţi
- soluţii fixatoare paraformaldehidă 4%, PBS
- control kit zimografie
- kit coloraţii uzuale HE, Szekely, PAS, albastru alcian
- trusă improvizată microchirurgie
- lame simple, lame suport cuarţ

Şoarecii au fost puşi la montă seara iar ziua 0 s-a considerat a începe la ora 0; am folosit 10 femele Wistar şi 2 masculi la care s-a suprimat dieta cu o zi înainte de montă; s-a verificat a doua zi cu un otoscop fiecare femelă pentru dopul de mucus; la 5 şi respectiv 6 zile şobolancele au fost sacrificate folosind metoda ghilotinei; s-au creat deci două loturi unul sacrificat în ziua 5 şi unul în ziua 6; s-a extras aparatul genital şi sub lupă s-au separat zonele cu implant embrionar. A urmat pregătirea materialului pentru examenul histologic:

- fixare în paraformaldehidă 4% în PBS;
- includere la parafină şi secţionare;
- colorare HE;
- colorare Szekely;
- colorare PAS;
- colorare albastru alcian;
- imunofluorescenţă indirectă pentru MMP2 şi MMP9;
- control prin zimografie pe lizat de la câte un exemplar din fiecare lot.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În acest studiu am urmărit expresia gelatinazelor (metaloproteinazelor 2 şi 9) în perioada periimplantară.

Pe preparatele de microscopie clasică se observă implantarea produsului de concepţie precum şi fenomenele de decidualizare asociate (fig. 1,2,3,4).

Aplicarea anticorpilor marcaţi FITC pe secţiunile obţinute din piesele bioptice au relevat prezenţa metaloproteinazelor matriceale 2 şi 9 la nivelul zonei periimplantare.

Datele obţinute sugerează o corelare a prezenţei enzimelor proteolitice cu evoluţia blastocistului în peretele uterin matern. Se observă un model particular al prezenţei gelatinazelor în celulele deciduale în special la nivelul celulelor trofoblastice, cu înalt potenţial invaziv. (fig.5,6).

Cercetări relativ recente (2,7,12,14) arată expresia în cantităţi crescute a gelatinazei B şi TIMP-3 în proximitatea zonei periimplantare, în timp ce expresia altor enzime şi inhibitori a fost detectată în domeniile deciduale

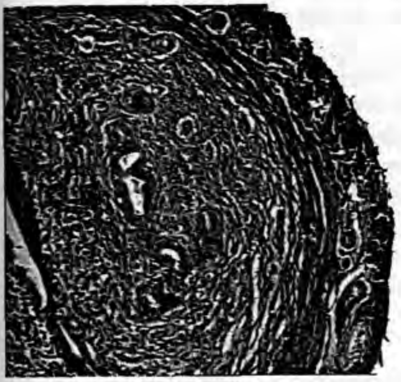


Fig. 1. Decidualizare. Uter murin Z5.

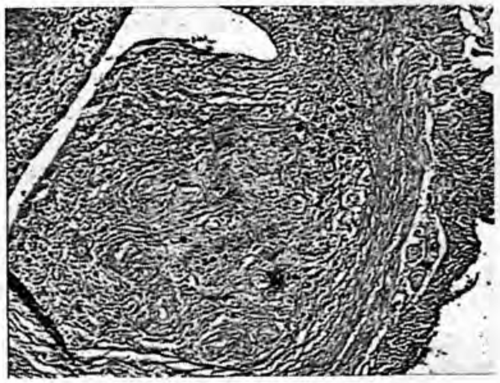


Fig. 2. Decidualizare şi implantare. Uter murin Z5

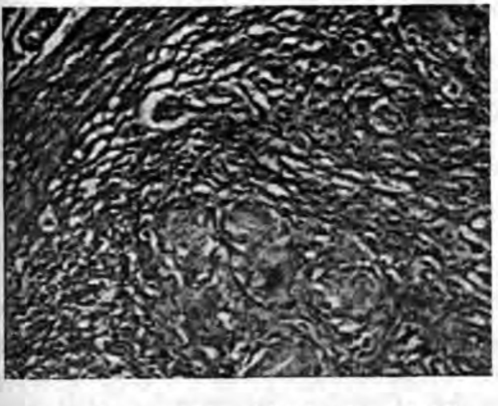


Fig. 3. Decidualizare şi implantare - detaliu. Uter murin Z5

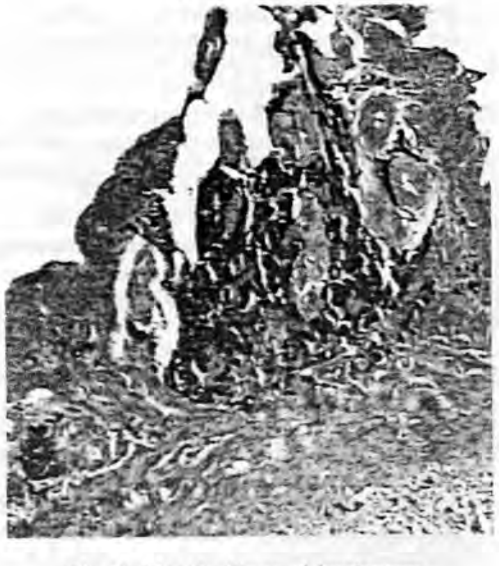


Fig. 4. Decidualizare şi implantare. Uter murin Z5-6

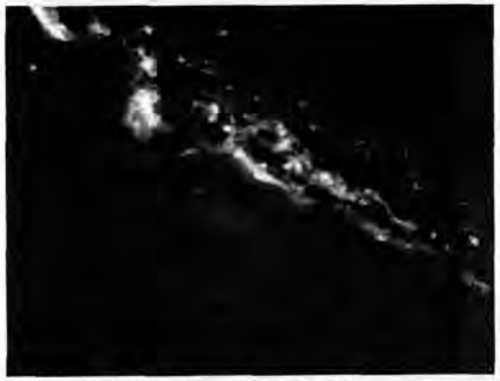


Fig. 5. Prezenţa MMP-2 în zona periimplantară. Uter murin Z5

Fig. 6. Prezenţa MMP-2 în zona periimplantară. Uter murin Z5

distale. Prezenţa unor proteaze ca stromalizinele 1 şi 3, gelatinaza A şi inhibitorii TIMP-1 şi TIMP-2 a fost dovedită la nivelul unor componente deciduale nediferenţiate, realizând o zonă ovalară în jurul situsului de implant.

CONCLUZII

Datele obţinute, alături de cele citate deja în literatura de specialitate indică faptul că activitatea metaloproteinazelor matriceale facilitează morfogeneza deciduală şi dezvoltarea.

BIBLIOGRAFIE

1. Abrahamsohn P.A., Zorn T.M.T., Implantation and decidualization in rodents, *J Exp Zool*, 1993, 266, 603-628.
2. Albano R.M., Smith J.C., Follistatin expression in ES and F9 cells and in preimplantation mouse embryos, *Int J Dev Biol*, 1994, 38, 543-547.
3. Alexander C.M., Werb Z., Targeted disruption of the tissue inhibitor of metalloproteinases gene increases the invasive behavior of primitive mesenchymal cells derived from embryonic stem cells in vitro, *J Cell Biol*, 1992, 118, 727-739.
4. Behrendtsen O., Alexander C.M., Werb Z., Metalloproteinases mediate extracellular matrix degradation by cells from mouse blastocyst outgrowths, *Development*, 1992, 114, 447-456.
5. Birkedal-Hansen H., Moore W.G. et al., *Matrix metalloproteinases : a review*, Crit Rev Oral Biol Med, 1993, 4, 197-250.
6. Blenis J., Hawkes S.P., Characterization of a transformationsensitive protein in the extracellular matrix of chicken embryo fibroblasts, *J Biol Chem*, 1984, 259, 11563-11570.
7. Cross J.C., Werb Z., Fisher S.J., Implantation and the placenta : Key pieces of the development puzzle, *Science*, 1994, 266, 1508-1518.
8. Julian J., Chiquet-Ehrismann R., Erickson H.P., Carson D. D., Tenascin is induced at implantation sites in the mouse uterus and interferes with epithelial cell adhesion, *Development*, 1994, 120, 661-671.
9. Katz S., Abrahamsohn P.A., Involution of the antimesometrial decidua in the mouse. An ultrastructural study, *Anat Embryol*, 1984, 176, 251-258.
10. Librach C.L., Werb Z., et al., 92-kD type IV collagenase mediates invasion of human cytotrophoblasts, *J Cell Biol*, 1991, 113, 437-449.
11. Martello E.M., Abrahamsohn P.A., Collagen distribution in the mouse endometrium during decidualization, *Acta Anat*, 1986, 127, 146-150.
12. Montgomery A.M., Mueller B.M., Reisfeld R.A., Taylor S.M., deClerck Y.A., Effect of tissue inhibitor of the matrix metalloproteinases-2 expression on the growth and spontaneous metastasis of a human melanoma cell line, *Cancer Res*, 1994, 54, 5467-5473.
13. Nomura S., Hogan B.L., Wills A.J., Heath J.K., Edwards D.R., Developmental expression of tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) RNA, *Development*, 1989, 105, 575-583.
14. Reponen P., Leivo I., Sahlberg C., Apte S.S., Olsen B.R., Thesleff I., Tryggvason K., 92-kDa type IV collagenase and TIMP-3, but not 72-kDa type IV collagenase or TIMP-1 or TIMP-2, are highly expressed during mouse embryo implantation, *Dev Dynamics*, 1995, 202, 388-396.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

METODE DE PREVENIRE A STOMATOPATIILOR PROTETICE LA PACIENŢII PROTEZAŢI ADJUNCT

Monica Tatarciuc, Şt. Panaite, Magda Antohe, Anca Viţalariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Catedra de Tehnologie a Protezelor Dentare

PREVENTING METHODS OF PROSTHETIC STOMATOPATHIES CONCERNING PATIENTS WITH PARTIAL REMOVABLE PROSTHESIS (Abstract). Partial removable prosthesis is the most frequently therapeutical solution applied to patients aged more than fourty years and which were diagnosed with extended partial edentations. The purpose of our study is to estimate oral tissues diseases installment to subjects having partial removable prosthesis, this patients being exposed on contacting stomatopaties. We developed this study on the clinical examination of a group of fourty subjects partial removable prostheded, three or four year ago, respectively 23 woman and 17 men aged between 40 and 75 years. The oral hygiene, caries incidence, clasps fractures were evaluated, it was registred the aspect of the acrylic resin of the base, and also the inflammation degrees of the oral mucousa. A high level of oral hygiene statement diminuates the installment of the whole series of post-prothetical involvements, also decreesing the stomatopathies appearance frequently. **Key words**: PARTIAL REMOVABLE PROSTHESIS, STOMATITIS, STOMATOPATHIES, BIOCOMPATIBILITY

Este cunoscut faptul că aparatele gnatoprotetice adjuncte reprezintă soluţia terapeutică frecvent aplicată la pacienţii a căror vârstă este de peste 40 de ani, diagnosticaţi cu edentaţii parţiale întinse.

Aceşti pacienţi reprezintă o categorie bine determinată, la care dispensarizarea are un rol esenţial, putând fi considerată indispensabilă.

Studiul nostru are ca scop evaluarea afectării ţesuturilor orale la purtătorii de aparate gnatoprotetice adjuncte apreciindu-se riscul instalării stomatopatiilor protetice la aceşti pacienţi.

Stomatopatiile protetice sunt stări inflamatorii ale mucoasei bucale în contact cu aparatul gnato-protetic, ce afectează predominant mucoasa bolţii palatine. Este cunoscut faptul că ţesuturile acoperite de aparate gnatoprotetice adjuncte nu beneficiază de o stimulare normală dată de contactul cu limba şi obrajii (3).

Ne confruntăm cu o scădere a capacităţii de apărare a mucoasei orale, ce poate fi uşor colonizată de *Candida albicans*.

Astfel, factorii etiologici ai stomatopatiilor protetice sunt reprezentaţi de:

- Infecţia cu levuri;
- Alergia la materiale protetice;
- Traumatismele date de aparatele gnato-protetice.

Factorii favorizanţi ai apariţiei stomatitelor protetice sunt reprezentaţi de:

Factori locali:

- timpul de purtare a aparatului gnato-protetic;
- starea de igienă;
- tipul de aparat gnato-protetic;
- vechimea aparatului gnato-protetic.

Factori generali:

- diabet;
- tulburări nutriţionale;
- exces alimentar cu hidraţi de carbon;
- utilizarea îndelungată a unor medicamente (1).

Trebuie să menţionez că lucrarea de faţă se va axa pe analiza unui singur factor local şi anume starea de igienă orală, restul factorilor făcând obiectul unui studiu mult mai amplu.

MATERIAL ŞI METODĂ

Elaborarea acestui studiu s-a bazat pe examinarea unui lot de pacienţi protezaţi adjunct în urmă cu 3-4 ani, în număr de 40, dintre care 23 femei şi 17 bărbaţi cu vârste cuprinse între 40 şi 75 ani.

Clasele de edentaţie parţială au fost reprezentate astfel:

I. Edentaţie intercalată: 3 cazuri
II. Edentaţii distale bilaterale: 30 cazuri
III. Edentaţii distale unilaterale: 5 cazuri
IV. Cazuri particulare (absenţa caninilor): 2 cazuri

REZULTATE

Consecutiv prelucrării datelor s-au obţinut următoarele rezultate:

1. Starea de igienă orală (fig.4):
bună în 10 cazuri
medie în 20 cazuri
proastă în 10 cazuri

Incidenţa cariilor a prevalat la dinţi aflaţi în contact cu componentele protezelor adjuncte. Numărul cariilor a fost în număr mai mare la purtătorii de aparat gnato-protetic adjunct acrilic, un factor important constituind şi starea de igienă orală precum şi de suprafaţa de contact mai mare cu dinţii.

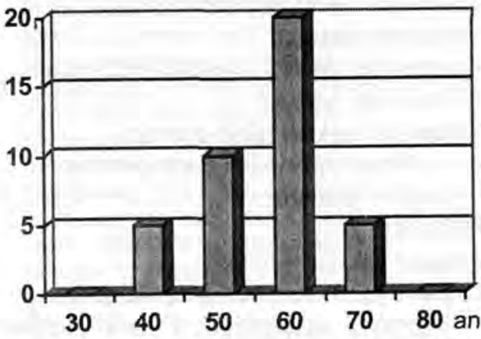


Fig. 1. Repartiţia pacienţilor în raport cu vârsta

De asemenea, s-a constatat o creştere a numărului cariilor radiculare datorat contactului cu elementele aparatelor gnato-protetice, precum şi datorită recesiunii parodontale prezente la aceşti dinţi. Integritatea elementelor de menţinere, sprijin şi stabilizare:

- la 8 aparate protetice adjuncte acrilice s-au constatat fracturi ale croşetelor ce s-au constituit în factori traumatici pentru mucoasa orală.
- la 3 aparate gnato-protetice scheletizate s-au înregistrat fracturi ale unuia din braţele croşetelor turnate.
- la 5 cazuri s-a impus ameliorarea prin căptuşire a aparatului gnato-protetic scheletizat.
- la 10 cazuri aparatele gnato-protetice acrilice nu au fost căptuşite ca urmare a modificării dimensiunilor zonei de sprijin a câmpului protetic.

Aspectul răşinii acrilice de la nivelul bazei:

- în 10 cazuri aspectul şi culoarea au fost în limite normale;
- în 23 cazuri răşina bazei a fost uzată prin periaj şi fricţiunea alimentelor.

S-au înregistrat cazuri în care răşina acrilică termopolimerizabilă a fost fracturată şi reparată. În 7 cazuri culoarea a fost necorespunzătoare, datorită impregnării cu nicotină. S-a remarcat un spaţiu de percolare la limita dintre răşină şi scheletul metalic.

Mucoasa ce acoperă segmentele edentate a fost:

- clinic sănătoasă în 17 cazuri;
- 23 cazuri au prezentat diverse grade de inflamaţie.

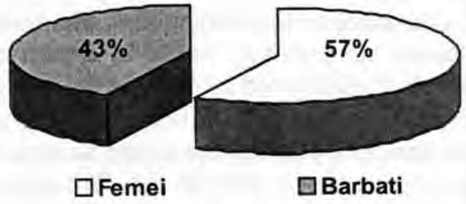


Fig. 2. Repartiţia pacienţilor pe sexe

Am notat că dinţii din acrilat au suferit diverse grade de uzură.

Am selectat aparatele gnato-protetice scheletizate corespunzătoare din punct de vedere al parametrilor clinici cât şi a celor tehnologici.

METODE DE PREVENŢIE A STOMATOPATIILOR ACŢIONÂND ASUPRA STĂRII DE IGIENĂ:

Instruirea pacientului (fig. 5, fig. 6, fig. 7):

- etapă deosebit de importantă ce contribuie la succesul protezării adjuncte;
- pacientul trebuie să fie conştientizat asupra senzaţiei de disconfort datorită adaptării ţesuturilor orale la aparatele gnato-protetice adjuncte în primele zile;
- menţinerea sănătăţii orale prin respectarea unui regim de strictă igienă orală.

Asigurarea igienei orale:

- evidenţierea plăcii dentare - utilizarea revelatorilor de placă;
- îndepărtarea plăcii dentare.

Periajul corect. Mult mai important este efectul mecanic al periajului. Se recomandă periajul aparatului gnato-protetic cu apă şi săpun (fig. 8).

Folosirea firului de mătase pentru igienizarea suprafeţelor distale ale dinţilor ce mărginesc spaţiul edentat (fig. 9).

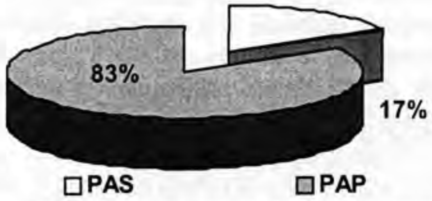


Fig. 3. Repartiţia pe tipuri de aparate gnato-protetice. Aparate gnato-protetice adjuncte scheletizate (PAS) - 5 pacienţi. Aparate gnato-protetice adjuncte acrilice (PAP) - 25 pacienţi.

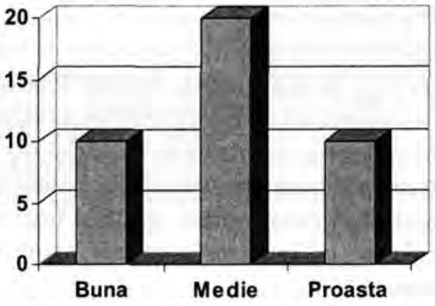


Fig.4. Repartiţia pacienţilor în funcţie de starea orală

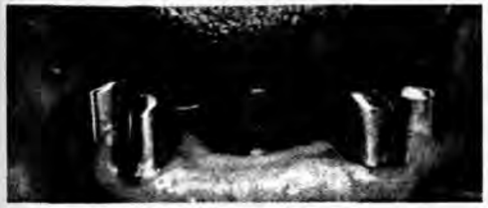


Fig. 5. Caz clinic - substructurile organice acoperite de coroanele telescopate

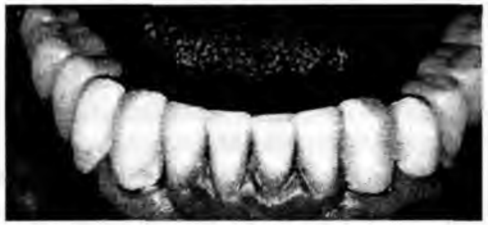


Fig. 6. Caz clinic - pacient protezat cu aparat gnato-protetic adjunct scheletizat

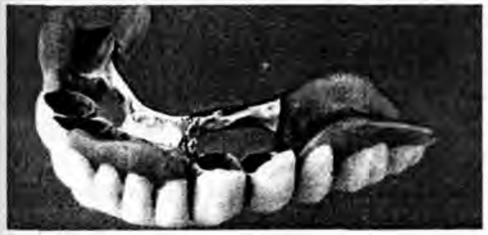


Fig. 7. Imaginea feţei mucozale a aparatului gnato-protetic scheletizat

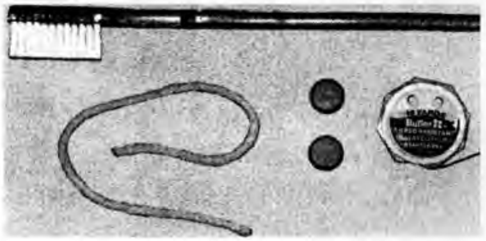


Fig. 8. Mijloace de igienizare a dinţilor restanţi şi a aparatului gnato-protetic

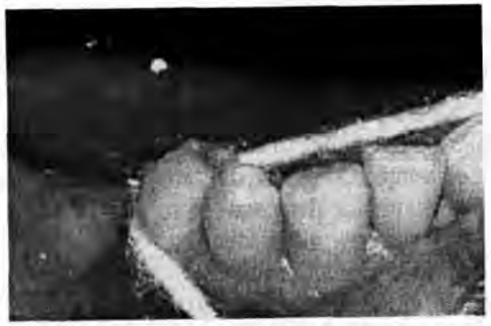


Fig. 9. Igienizarea utilizând flossingul

Imersia chimică. Clasificarea soluţiilor chimice:

- enzime;
- acizi diluaţi;
- hipocloriţi alcalini;
- peroxizi alcalini (tablete Corega Tabes).

Recomandarea de elecţie este la pacienţii geriatrici şi cei cu un anume handicap (4).

Metoda ideală de igienizare combină periajul după fiecare masă, periajul înainte de culcare, cu imersie în soluţie chimică antiseptică.

Îndepărtarea aparatului gnato-protetic din cavitatea orală a pacientului pentru a se reface ţesuturile acoperite de aparatul gnato-protetic.

Excepţii:

- pacienţii cu bruxism.
- aparatul gnato-protetic din zona anterioară.
- în cazul în care la maxilar există proteză adjunctă totală
- aparat gnato-protetic termino-terminal.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Dispensarizarea este indispensabilă pacienţilor protezaţi adjunct.

Menţinerea unei stări de igienă orală la un nivel ridicat, împiedică instalarea întregului cortegiu de complicaţii instalate post protezare, scăzând rata instalării stomatopatiilor, aceste entităţi capabile să producă o stare de disconfort pacientului şi un eşec terapeutic.

Alegerea aparatelor gnato-protetice adjuncte scheletizate ca soluţie terapeutică, conduce la un confort mai ridicat al pacientului, având consecinţe mai reduse comparativ cu proteza adjunctă parţială acrilică în ceea ce priveşte reabilitarea sistemului stomatognat.

BIBLIOGRAFIE

1. Boucher J.L., Rener P.R., *Removable partial dentures*, Ed. Quintessence Publishing Co. Inc., Chicago, 1987, 319-334.
2. Stadoleanu C., Burlui V., *Etape clinico-tehnologice în tratamentul edentaţiei parţiale întinse*, Ed. Apollonia, Iaşi, 2000, 9-23.
3. Neumann C.P.P., *Tehnologia protezelor dentare parţiale adjuncte*, Ed. Junimea, Iaşi, 2000, 5-11.
4. Ursache M., Voroneanu M. et al., Importanţa istoricului medical în evaluarea pacientului vârstnic în stomatologie, *Rev Med Stom*, 2001, 5 (2), 26-28.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

COMPUŞI CU STRUCTURĂ XANTINICĂ POTENŢIAL ACTIVI ÎN PROCESUL INFLAMATOR

Gh. Dănilă[1], Lenuţa Profire[1], M. Costuleanu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Chimie Farmaceutică
Facultatea de Medicină Stomatologică
2 Disciplina de Fiziopatologie

XANTHINE DERIVATIVES COMPOUNDS POTENTIAL ACTIVE IN INFLAMATORY PROCESS (Abstract): We studied the potentially anti-inflammatory action of some new xanthine compounds, theophylline derivatives with 7-[2-hydroxy-3-(4-acetamido)-phenoxy-propyl]-8-R-1,3-dimethyl-xanthine and 8-R-1,3-bis-(1,3-dimethyl-xanthin-7yl)-2-hydroxy-propane structure substituted in 7 and 8 position. Almost all studied compounds reduced the inflammatory edema, the effect being comparable or highest theophylline. The antiinflammatory effect of theophylline intensified with the introduction in 7 position the theophylinyl radical and in 8 position the bromo, nitro, pirolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, imidazolyl, 3,5-dimethyl-pirazolyl, 3-methyl-5-oxo-pirazolyl radicals. **Key words**: 7-[2-HYDROXY-3-(4-ACE-TAMIDO)-PHENOXY-PROPYL]-8-R-1,3-DIMETHYL-XANTHINE AND 8-R-1,3-BIS-(1,3-DIME-THYL-XANTHIN-7YL)-2-HYDROXY-PROPANE, ANTI-INLAMMATORY EFFECT

Astmul bronşic, considerat o afecţiune alergică cronică, se caracterizează printr-o hipersensibilitate a căilor aeriene la o varietate de stimuli alergeni. Prin activarea celulelor sistemului imun (eozinofile, limfocite, mastocite, macrofage) se eliberează o serie de mediatori ai inflamaţiei (citokine, metaboliţi ai acidului arahidonic) şi ai lezării epiteliului vascular (radicali oxigen liberi, enzime lizozomale). Tot ca urmare a activării fagocitelor mononucleare creşte concentraţia de histamină, serotonină şi limfokine (7). Aceşti mediatori produc bronhoconstricţie, edem al mucoasei bronşice şi hipersecreţia glandelor bronşice, principalele elemente din tabloul clinic al astmului bronşic.

Compuşii cu structură xantinică, prezintă pe lângă proprietăţi bronhodilatatoare şi însuşiri antiinflamatoare, explicate prin capacitatea de a modula funcţiile sistemului imun. În condiţiile unei provocări alergice, teofilina inhibă activarea şi proliferarea neutrofilelor (5), macrofagelor (9), limfocitelor T şi B (5), degranularea eozinofilelor (1), eliberarea TNF-α din limfocitele activate (2,8,9), eliberarea histaminei din mastocitele şi / sau bazofilele activate (1,4), eliberarea speciilor oxigen reactive din macrofagele şi neutrofilele activate (2,8).

Urmărindu-se evidenţierea unor însuşiri antiinflamatoare şi stabilirea unor relaţii structură chimică - activitate, în această lucrare am studiat efectul unor noi derivaţi de teofilină asupra edemului inflamator acut indus cu carrageenan.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe un model inflamator acut indus cu carrageenan, prin metoda "air pouch". S-a lucrat pe loturi de câte 5 şobolani, adulţi, masculi, de rasă Wistar, cântărind între 150-160g. Compuşii studiaţi sunt derivaţi de teofilină aparţinând la două structuri: 7-[2-hidroxi-3-(4-acetamido)-fenoxi-propil]-8-R-1,3-dimetil-xantina şi 8-R-1,3-bis-(1,3-dimetil-xantin-7-il)-2-hidroxi-propan, substituiţi în poziţia 8 cu radicalii: brom, nitro, pirolidinil, piperidinil, morfolinil, imidazolil, 3,5-dimetil-pirazolil, 3-metil-5-oxo-pirazolil.

Fiecărui şobolan i s-a administrat subcutan, în zona dorsală, 10 ml aer, cu formarea unei pungi de aer. După 24 de ore şobolanii au primit intraperitoneal, albastru Evans, în concentraţie de 20mg/Kg corp, după care s-au administrat prin gavaj gastric substanţele de analizat în concentraţie de 25mg/kg corp, dintr-o suspensie 0,075 M în CMCNa 0,5%.

În paralel s-a lucrat şi pe un lot martor, care nu a primit substanţă de analizat. Toate loturile au primit ca ultim tratament carrageenan, administrat subcutan, în pungile de aer formate, sub formă de soluţie 2% în ser fiziologic.

După 24 de ore şobolanii au fost sacrificaţi, punga de aer s-a deschis, iar ţesutul şi materialul subcutan din zonele ce au prezentat o coloraţie albastru intens s-a îndepărtat reţinându-se o cantitate de 100 mg. Determinarea cantitativă a albastrului Evans s-a realizat prin metoda spectrofotometrică, la lungimea de undă $\lambda = 620$ nm. S-a folosit un spectrofotometru UV-VIS Hewlet- Packard, HP 8453 şi softul de firmă HP-Chemstation.

Rezultatele obţinute s-au interpretat statistic, folosind testul One Way Analysis of Variance Anova corectat cu Anova on Rank's (Student Newman Keuls Method) sau cu testul Bonferoni. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate semnificative statistic (medie S.E.M.; n=8).

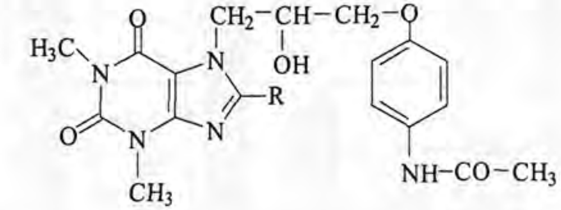
REZULTATE ŞI DISCUŢII

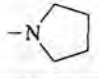
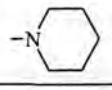
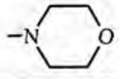
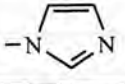
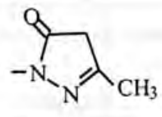
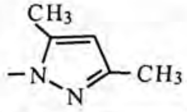
Valorile concentraţiei de albastru Evans şi inflamaţia restantă, pentru compuşii studiaţi sunt prezentate în tabelul I şi II.

În acest model experimental, teofilina (X) a redus cu aproximativ 39% edemul inflamator indus cu carrageenan (tab. I). Introducerea în poziţia 7 şi/sau 8 a anumitor radicali are drept rezultat modificarea, uneori substanţială, a însuşirilor antiinflamatoare. Astfel radicalul 4-(acetamido)-fenoxi-2-hidroxi-propil, introdus în poziţia 7, anulează complet proprietăţile antiinflamatoare ale teofilinei; compusul corespunzător (I) intensificând chiar cu 19% edemul inflamator (fig. 1). Influenţa pe care o exercită radicalul din poziţia 8 variază atât cu natura radicalului cât şi cu structura de bază pe care se realizează modificarea chimică. Radicalii brom (compus II) şi pirolidinil (compus IV) menţin şi chiar intensifică uşor proprietăţile proinflamatoare observate în cazul compusului I (fig. 1). Pentru compuşii din seria bis-xantine s-a observat că introducerea în poziţia 8 a aceloraşi radicali are drept rezultat menţinerea (radicalul brom) şi chiar intensificarea (radicalul pirolidinil) efectului antiinflamator observat în cazul compusului bis-xantinic XI (tabelul II, fig. 1). Compusul 8-bromurat (XII) a redus cu 59% iar cel 8-pirolidinil (XIV) cu 79% edemul inflamator. Comparativ cu teofilina, compusul XIV este de aproximativ 3 ori mai activ. Pentru compuşii 8-nitro corespunzători celor două serii studiate (III, XIII), s-a observat un efect antiinflamator similar, edemul inflamator reducându-se cu aproximativ 28% (fig. 1). Substituţia compusului I în poziţia 8 cu radicalii piperidinil (compus V), morfolinil (compus VI) şi imidazolil (compus VII) are drept rezultat inducerea de proprietăţi antiinflamatoare comparabile teofilinei (X) (tabelul I, fig. 1). Comparativ cu martorul (inflamaţie restantă 100%) compuşii corespunzători au redus edemul inflamator în proporţie de 25% (V), 45% (VI) şi 41% (VII). În aceleaşi condiţii experimentale, compuşii bis-xantinici corespunzători (XV, XVI, XVII), au prezentat însuşiri antiinflamatoare superioare teofilinei (X) şi superioare compusului XI (tabelul II, fig. 1). Compuşii XV (R=pirolidinil), XVI (R=morfolinil), XVII (R=imidazolil) au redus edemul inflamator cu 75%, 76% şi respectiv 83%. Comparativ

TABELUL I

Efectul compuşilor 7-[2-hidroxi-3-(4-acetamido)-fenoxi-propil]-8-R-1,3-dimetil-xantinici (I-IX) asupra edemului inflamator acut indus cu carrageenan

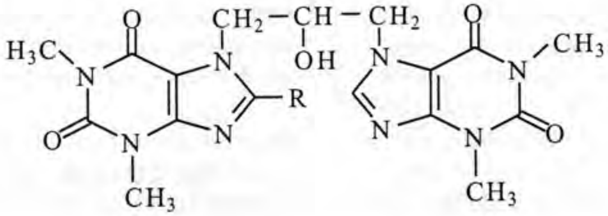


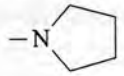
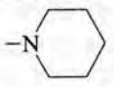
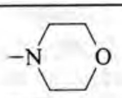
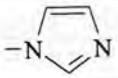
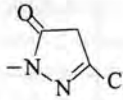
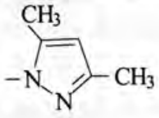
Nr. comp.	R	Doza adm. (mg/kgc).		Albastru Evans (μg/ml)	Inflamaţie restantă (%)
I	H	25,75		34,14±8,95 a	118,99 a
II	Br	31,24		36,12 ± 7,1 a	125,89 a
III	NO_2	28,97		20,61±4,40 b	71,83 b
IV		30,58		34,74±6,69 a	121,08 a
V		31.52		21.43± 4.67b	74.69b
VI		31.65		15.86±3.58b	55.28b
VII		30.38		17.05±4.32b	59.42b
VIII		32.39		4.72±1.62ab	16.45ab
IX		32.26		3.47±1.17ab	12.09ab
X	teofilina	30.00		17.53±4.16b	61.10b
M	Lot martor (tratat cu carrageenan)		-	28.69± 5.60	100

b valorile sunt semnificative statistic ($p < 0.05$) faţă de lotul martor.
a valorile sunt semnificative statistic ($p < 0.05$) faţă de teofilină.

TABELUL II

Efectul compuşilor 1-(8-R-1,3-dimetil-xantin-7-il)-3-(1,3-dimetil-xantin-7-il)-2-hidroxi-propan (XI-XIX) asupra edemului inflamator acut indus cu carrageenan.



Nr. comp.	R	Doza adm. (mg/Kg.c).	Albastru Evans (µg/ml)	Inflamaţie restantă (%)
XI	H	27,00	9,95±1,82 ab	34,68 ab
XII	Br	32,19	11,73±2,3 ab	40,88 ab
XIII	NO_2	27,00	20,65±3,49 a	71,97 a
XIV		31,55	5,92± 1,97 ab	20,63 ab
XV		32,46	7,30± 1,50 ab	25,44 ab
XVI		32,59	6,84±1,43 ab	23,84 ab
XVII		31,36	4,91±1,04 ab	17,11 ab
XVIII		33,31	18,55±2,37a	64,65 a
XIX		33,18	13,58±2,90 a	47.33 a
X	teofilina	30,00	17,53±4,16a	61,10 a
M	Lot martor (tratat cu carrageenină)	-	28,69± 5,60	100

a valorile sunt semnificative statistic ($p<0.05$) faţă de lotul martor.
b valorile sunt semnificative statistic ($p< 0.05$) faţă de teofilină.

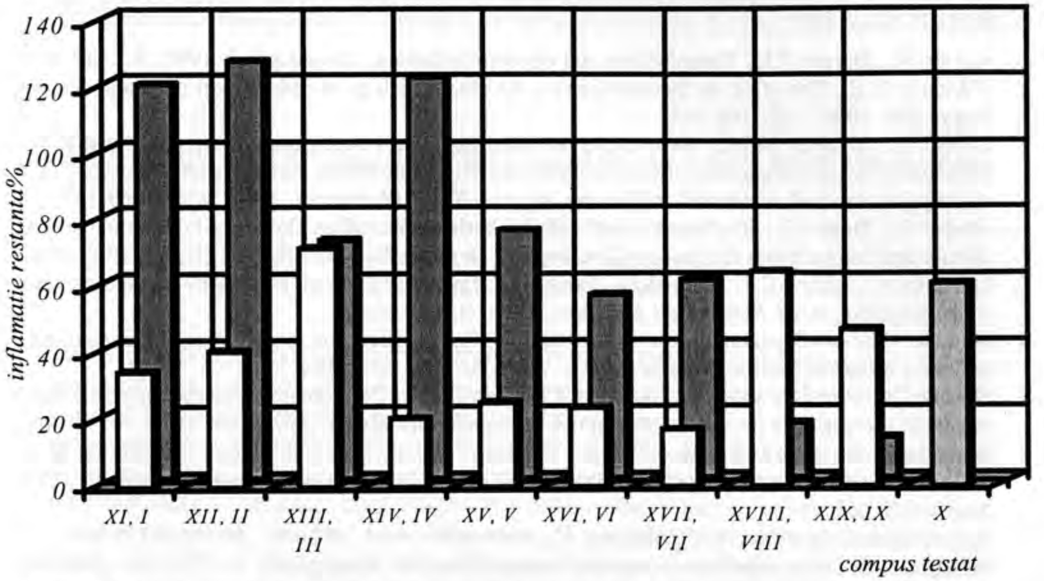


Fig. 1. Efectul compuşilor 1-(8-R-1,3-dimetil-xantin-7-il)-3-(1,3-dimetil-xantin-7-il)-2-hidroxi-propan comparativ cu 7-[2-hidroxi-3-(4-acetamido-fenoxi)-propil]-8-R-1,3-dimetil-xantinici asupra edemului inflamator acut

cu teofilina (X) aceşti compuşi sunt de aproximativ 2,4 ori (XV), 2,6 ori (XVI) şi 3,6 ori (XVII) mai activi (fig. 1).

Compuşii 7-[2-hidroxi-3-(4-acetamido)-fenoxi-propil]-8-R-1,3-dimetil-xantina substituiţi în poziţia 8 cu radicalii pirazolil (3-metil-5-oxo- şi 3,5-dimetil-pirazolil) (VIII, IX) sunt mai activi comparativ cu derivaţii bis-xantinici corespunzători (XVIII, XIX) (fig. 1), efectul antiinflamator dezvoltat fiind superior teofilinei. Compuşii VIII (R=3-metil-5-oxo-pirazolil) şi IX (R= 3,5-di-metil-pirazolil) au redus cu 84% şi respectiv 88% edemul inflamator. Comparativ cu teofilina (X) compuşii sunt de 3,7 ori (VIII) şi respectiv 5 ori (IX) mai activi. Compuşii bis-xantinici corespunzători (XVIII, XIX), deşi au fost mai puţin activi, au dezvoltat efect antiinflamator comparabil teofilinei (tabelul II, fig. 1).

CONCLUZII

Majoritatea compuşilor studiaţi au prezentat proprietăţi antiinflamatoare comparabile sau superioare teofilinei. Compusul XI, în structura căruia două nuclee de 1,3-dimetil-xantină sunt unite în poziţia 7 printr-o catenă 2-hidroxi-propil a redus edemul inflamator în proporţie de 65%, fiind de aproximativ 2 ori mai activ decât teofilina. Substituţia acestuia în poziţia 8 cu radicalii brom, 3-metil-5-oxo-pirazolil şi 3,5-dimetil-pirazolil are drept rezultat apariţia de proprietăţi antiinflamatoare comparabile sau superioare teofilinei. La rândul lor radicalii pirolidinil, piperidinil, morfolinil au indus proprietăţi antiinflamatoare superioare compusului (XI). În seria compuşilor 7-[2-hidroxi-3-(4-ace-tamido)-fenoxi-propil]-1,3-dimetil-xantinei, radicalii piperidinil, morfolinil şi imidazolil au indus proprietăţi antiinflamatoare comparabile teofilinei. Compuşii pirazolil-8-substituiţi, corespunzători acestei serii au prezentat proprietăţi antiinflamatoare superioare teofilinei. O influenţă mai puţin favorabilă pentru această serie au avut-o radicalii brom şi nitro, compuşii corespunzători dezvoltând chiar un efect proinflamator.

BIBLIOGRAFIE

1. Aubier M., Barnes P.J., Theophylline and phosphodiesterase, *Eur Respir J*, 1995, 8, 347-348.
2. D'Alonzo G.E., The effect of theophylline on the chronobiology of inflamation in astma, *Am Rev Respir Dis*, 1990, 147, 165-184.
3. Cooper N., Teixeira M.M., Warneck J., Miotla J.M., Wiels R.E., Macari D., Gristwod R.W., Helleman P.G., A comparison of the inhibitory activity of the PDE4 inhibitors on leukucyte PDE4 activity in vitro and eosinophil trafficking in vivo, *Brit J Pharmacol*, 1990, 126, 1863-1871.
4. Kunkel G., Siebert B., Biochemical and cellular basis for circadian rhythmes in obstructive lung disease and implications for theophylline therapy, *Arzneim Forsch*, 1988, 38 (I), 8a, 1200-1202.
5. Lawrence A., Bitting C.J., Roth M.D., Inhibition of natural killer cell activity by therapeutic level of theophylline, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1993, 9, 659-665.
6. Mano K., The development of slow-release theophylline products and reevaluation of theophylline's role as a bronchodilatator, *Nippon Rinsho*, 1996, 54 (11), 3093-3101.
7. Neuman D., Tamir J., Spudy L., Newman J.P., Den-Dov I., Physiological and neurophysiological effects of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease, *Isr J Med Sci*, 1994, 30, 811-816.
8. Rosenthal L.A., Taub D.D., Moors M.A., Blank K.J., Methylxanthine - induced inhibition of the antigen and superantigen specific activation of T and B lymphocytes, *Immunopharmacol*, 1992, 24 (3), 203-217.
9. Vignola A.M., Spatafora M., Chiappara G., Merendino A.M., Pace E., D'Amico D., Bella V., Bonsignore G., Can cytokines in asthma be modulated by theophylline ?, *Clin Exp Immunol*, 1991, 51, 187-197.

NOUTATE

CREŞTEREA FRECVENŢEI ULCERULUI PEPTIC HEMORAGIC ÎN RÂNDUL INTERNĂRILOR PENTRU BOALA ULCEROASĂ

Rata incidenţei ulcerului peptic în Anglia a scăzut începând din anii '50 până la mijlocul anilor '80. Totuşi perforaţiile datorate ulcerului în rândul femeilor în vârstă au crescut, posibil datorită creşterii consumului de antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). De atunci, au fost introduşi în practică inhibitorii de pompă de protoni, antibioticele anti Helicobacter pylori, dozele mici de acid acetil salicilic (AAS) şi inhibitorii selectivi de receptori de serotonină (SSRI). Scopul lucrării a fost evaluarea motivelor internării pentru ulcer (1989-1999 Anglia), mortalitatea prin ulcer (1958-1998 Anglia şi Ţara Galilor) şi a tratamentului cu potenţial de a influenţa evoluţia bolii ulceroase (1990-1999 Anglia). Datele statistice privind internările şi mortalitatea prin ulcer au fost obţinute de la Oficiul Naţional de Statistică. Între 1989-1990 şi 1998-1999 s-au înregistrat vârfurile de incidenţă privind hemoragiile digestive superioare (HDS) la pacienţii în vârstă, în particular prin ulcer duodenal. Rata perforaţiilor prin ulcer gastric a scăzut de-a lungul anilor, dar cea prin ulcer duodenal, în rândul bărbaţilor în vârstă, a cresout. De la mijlocul anilor '80, mortalitatea prin ulcer a scăzut pentru toate grupele de vârstă cu excepţia femeilor peste 60 de ani cu ulcer duodenal. Între 1990-1999 numărul de prescripţii pentru antihistaminice H2 a rămas constant, dar pentru inhibitorii de protoni a crescut cu 5000%, AAS 75 mg cu 460%, anticoagulante orale (AO)- 200%, AINS -13%. De la introducerea SSRI în 1991, prescrierea lor a crescut de 15 ori. Concluzii : rata internărilor pentru HDS prin ulcer gastric şi duodenal hemoragic şi pentru ulcer duodenal perforat a crescut în rândul subiecţilor în vârstă cu excepţia perforaţiei prin ulcer gastric, concomitent cu creşterea prescripţiei inhibitorilor de pompă de protoni, AAS în doze mici de AO, SSRI (Higham J., Kang J.Y., MajeedA., Recent trends in admissions and mortality due peptic ulcer in England-increasing freqvency of haemorrage among older subjects, *Gut*, 2002, 50, 460-464).

Ingrid Popa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

CAZURI CLINICE

MULTIPLE DEFECTE DE PERFUZIE DETECTATE SCINTIGRAFIC

G.A. Naum, V. Rusu, Maria Rusu
Spitalul Universitar de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
Serviciul de Medicină Nucleară

MULTIPLE PERFUSION DEFECTS DETECTED BY SCINTIGRAPHY (Abstract): Pulmonary embolism is a cause of death and the most common pathological condition involving the lungs of hospitalized patients. Early detection can rise prognosis of survival. In this case presented bellow, a patient suspected of pulmonary embolism was sent to our department, for assessing the lung perfusion, performing the pulmonary perfusion scintigram with ^{99m}Tc-MAA for establishing a diagnosis. Lung imaging is a noninvasive technique without patient discomfort that objectively can depict the distribution of the radiopharmaceutical throughout the lungs. We conclude that multiple non segmental defects with no radiological abnormalities state that the probability of pulmonary embolism is lower than 20%. **Key words**: LUNG PERFUSION SCINTIGRAPHY, NON SEGMENTAL DEFECT, PULMONARY HYPERTENSION, PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Scintigrafia pulmonară de perfuzie are ca indicaţie de elecţie evaluarea pacienţilor suspecţi de trombembolism pulmonar (TP). Semnele şi simptomatologia TP sunt foarte variabile de la pacient la pacient şi sunt în general nespecifice. Majoritatea pacienţilor prezintă tahipnee şi dispnee. Triada clasică, dispnee, durere pleurală şi hemoptizie este mai rar întâlnită.Radiografia toracică şi examenele de laborator nu arată modificări caracteristice trombembolismului pulmonar (5,6).

Două radiofarmaceutice sunt folosite frecvent pentru efectuarea scintigrafiei pulmonare de perfuzie: ^{99m}Tc MAA (Macroagregate de Albumină) şi ^{99m}Tc MSA (MicroSfere de Albumină). Diametrul particulelor de MAA sau MSA este de 10-40 mm (4).

După injectarea i.v., particulele marcate radioactiv ajung la nivelul AD şi VD, unde are loc amestecul acestora cu sângele care va fi ejectat în artera pulmonară. Dacă la un subiect normal sunt administrate 200 000 de particule, mai puţin de 0,1% din numărul total al arteriolelor pulmonare sunt blocate, ceea ce conferă o marjă de siguranţă de 1000 : 1. Scintigrafia pulmonară de perfuzie este o metodă sigură de investigaţie chiar şi la pacienţii cu stare generală sever afectată. Doza de ^{99m}Tc MAA trebuie scăzută la 50% în cazul femeilor gravide, iar la copii trebuie calculată în funcţie de greutatea corporală. Eliminarea particulelor de la nivelul patului vascular pulmonar se produce în principal prin degradarea mecanică a acestora. Pe măsură ce particulele sunt fragmentate, acestea trec în circulaţia sistemică fiind fagocitate la nivelul sistemului reticuloendotelial.

Scintigrama de perfuzie pulmonară la subiecţii normali obiectivează o distribuţie omogenă şi uniformă a radiofarmaceuticului la nivelul ambelor arii pulmonare. Structurile hilare apar sub forma unor arii hipofixante (fotopenice) corespunzând bronhiilor principale şi structurilor vasculare de la acest nivel. Aria cardiacă este vizualizată sub forma unei zone hipofixante (fotopenice) corespunzătoare formei cordului în incidenţa anterioară şi a unor zone cu grad variabil de hipofixare în celelalte incidenţe depinzând de statusul pacientului. Coloana vertebrală şi sternul atenuează radioactivitatea la nivelul liniei mediane, determinând o separare a celor doi plămâni. Localizarea diafragmului, mărimea cordului şi a structurilor hilare determină zone de hipofixare corespunzătoare poziţiei anatomice a acestora identificată pe radiografia toracică.

Imaginea scintigrafică patologică de perfuzie pulmonară se caracterizează prin prezenţa defectelor de perfuzie segmentare şi non segmentare.

Redăm in tabelul de mai jos caracteristicile scintigrafice ale celor două tipuri de defecte.

În continuare prezentăm cazul pacientei V.S. 45 de ani, pensionată medical, trimisă pentru investigarea perfuziei pulmonare, acuzând dispnee la eforturi medii si mici, fatigabilitate, mărire de volum dureroasă a abdomenului, accentuarea edemelor la nivelul membrelor inferioare. Din antecedentele patologice ale pacientei reţinem prezenţa HTA diagnosticată la 39 ani (TAS max = 240 mmHg), tromboflebită la membrele inferioare, ICC cl.III NYHA, cardiomiopatie dilatativă şi fibrilaţie atrială cronică. Pacienta confirmă consumul cronic de cafea (2-3 ceşti/zi), negând consumul zilnic de alcool.

Din examenul fizic reţinem starea generală a pacientei moderat influenţată, obezitate grd. III, prezenţa cianozei la nivelul buzelor şi extremitaţilor, eritroza pometţilor, tulburări trofice la nivelul gambelor, ulcere varicoase, edeme la nivelul peretelui abdominal şi al gambelor, murmur vezicular accentuat la baze, pulsaţii ale VD palpabile în epigastru, zgomote cardiace aritmice, tahicardie, suflu protomezosistolic la apex şi pe marginea stângă a sternului, $P_c = 126$/min, $P_p = 92$/min, varice importante (până în 1/3 superioară a coapselor) la nivelul membrelor inferioare bilateral, jugulare turgescente grd. II cu reflux hepatojugular prezent.

Principalele date paraclinice disponibile înaintea examenului scintigrafic :

Electrocardiografia. Fibrilaţie atrială cu fvm = 110/min, ÂQRS = +100°, subdenivelare ST (1,5 mm) şi unde T difazice în DII, DIII, aVF.

Ecocardiografia. Concluzii : dilatare cardiacă globală, funcţia sistolică a VS sever diminuată, hipertensiune arterială pulmonară.

Radiografie toracică. ICT = 0,68. Aria cardiacă cu dimensiuni sporite, cu arcul mijlociu stâng rectiliniu şi uşor alungit, cu bombarea şi alungirea arcului inferior stâng. Transparenţă pulmonară obişnuită.

Determinări de laborator. VSH = 20 mm/h, Hb = 9,6g%, Ht = 34,3%,

Na = 140 mEq/l, K=3,6 mEq/l, RA = 27 mEq/l, uree = 59 mg%,creatinină = 1,09 mg%.

Pe imaginile scintigrafice se observă prezenţa a numeroase defecte de perfuzie non-segmentare, contur regulat, formă ovalară, bine delimitate faţă de zonele adiacente. Aria cordului mărită, structurile hilare mult dilatate (3). Caracterul non-segmentar al defectelor de perfuzie ne indică o probabilitate mică <20% de trombembolism pulmonar (fig. 1)

DISCUŢII

Scintigrafia de perfuzie pulmonară are o înaltă sensibilitate în obiectivarea defectelor de perfuzie pulmonară > 97%, dar specificitatea este foarte scăzută (2).

Defect segmentar Cauzat de ocluzia unei ramuri a arterei pulmonare. Caracteristic : formă triunghiulară cu baza spre pleură. Conform cu anatomia segmentară a plămânului. Defect segmentar mare : >75% din suprafaţa unui segment pulmonar Defect segmentar mediu : >25% din suprafaţa unui segment pulmonar Defect segmentar mic : <25% din suprafaţa unui segment pulmonar
Defect non segmentar Nu este conform cu anatomia segmentară a plămânului şi/sau nu are formă triunghiulară

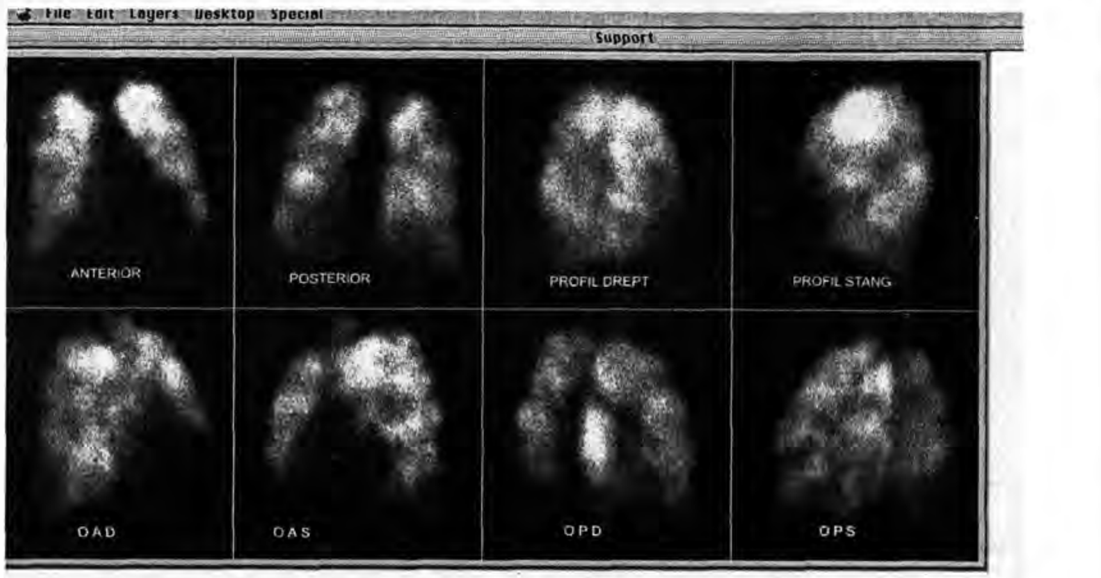


Fig. 1. Imaginea scintigrafică de perfuzie pulmonară

Defectele de perfuzie pot fi determinate de prezenţa hipertensiunii arteriale pulmonare (HTP), care în timp determină o îngroşare a peretelui arteriolelor pulmonare din anumite teritorii, faţă de altele care rămân indemne, ceea ce determină o scădere regională a fluxului sanguin pulmonar în acele zone.

Emfizemul centrolobular determină necrozarea peretelui arteriolar, bulele emfizematoase deformând şi comprimând arterele pulmonare şi venele, ceea ce antrenează o modificare a hemodinamicii pulmonare. Fibroza pulmonară are ca rezultat îngustarea lumenului arterelor pulmonare şi rigidizarea acestora (6).

Alte cauze ale defectelor pulmonare de perfuzie sunt : tumorile pulmonare, adenopatia hilară sau mediastinală cu compresia arterei pulmonare sau a venelor, hipoplazia arterei pulmonare, sindromul Swyer-James, vasculitele, bronşiectazia, insuficienţa cardiacă congestivă, edemul pulmonar, pleureziile, astmul bronşic etc.

CONCLUZII

Pe baza examenului clinic, a simptomatologiei şi a investigaţiilor paraclinice efectuate până la trimiterea pacientei la serviciul de Medicină Nucleară, s-a formulat ideea diagnosticului de trombembolism pulmonar. Scintigrafia pulmonară de perfuzie infirmă acest diagnostic, modificările apărute fiind determinate de prezenţa hipertensiunii arteriale pulmonare, celelalte diagnostice diferenţiale fiind infirmate de explorările complementare efectuate.

Cazul ilustrează valoarea scintigrafiei pulmonare de perfuzie, în stabilirea unui diagnostic şi adoptarea unei conduite terapeutice adecvate cu reducerea generală a costurilor tratamentului aplicat pacientului. De altfel, în ţările dezvoltate această investigaţie se practică în regim de urgenţă iar pe un plan mai larg s-a conturat medicina nucleară de urgenţă.

BIBLIOGRAFIE

1. Elgazzar A., Khadada M., Respiratory System, in: *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*, Elgazzar A.H., ed. Ed. Springer Verlag, Berlin, 2000, 189-199.
2. Freeman L.M., Krynyckyi B., Zuckier L.S., Enhanced Lung Scan Diagnosis of Pulmonary Embolism With the Use of Ancillary Scintigraphic Findings and Clinical Correlation, *Semin Nucl Med*, 2001, XXXI, 2, 129-142.
3. Helou A. El, Chest, in: *Atlas of Diagnostic Nuclear Medicine*, Helou A. El ed., Ed. Springer Verlag, Berlin, 2000, 59-177.
4. Merrick M.V., *Essentials of Nuclear Medicine*, 2nd eds., Ed. Springer, Berlin, 1998, 57-79.
5. Thrall J.H., Ziessman H.A., Pulmonary System, in: *Nuclear Medicine - The Requisites*, J.H. Thrall ed., Ed. Mosby, 1995, 129-147.
6. Wagner H.N. Jr., Szabo Z., Buchanan J.W., The Lung, in: *Principles of Nuclear Medicine*, H.N. Wagner Jr. ed., Ed. W.B. Sanders Comp, 1995, 881-905.

NOUTATE

A FOST EVALUATĂ O NOUĂ SCHEMĂ TERAPEUTICĂ PENTRU HEPATITA CRONICĂ CU VIRUS C

Monoterapia convenţională cu interferon nu reuşeşte clearence-ul viral la majoritatea bolnavilor cu hepatită cronică cu virus C. Aplicarea unor protocoale de inducţie cu doze mari ar putea îmbunătăţi clearence-ul viral iniţial, în timp ce asocierea ribavirinei pare a îmbunătăţi ratele unui răspuns susţinut după ce clearence-ul este obţinut. Studiul a urmărit compararea eficienţei şi siguranţei tratamentului de inducţie cu doze mari de interferon a - 2b cu sau fără ribavirină la bolnavi cu hepatită cronică cu virus C care nu au răspuns la monoterapia cu doze standard de interferon. Pacienţii care anterior nu au răspuns la doza standard (3-5 MU de trei ori pe săptămînă administrat cel puţin 12 săptămâni) au fost incluşi într-un trial deschis, randomizat. Ei au primit: grupul A o doză de 10 MU interferon a -2b zilnic, 10 zile, apoi 5 MU pe zi timp de 74 de zile şi respectiv 5 MU de trei ori pe săptămînă timp de 24 de săptămîni (în total 36 de săptămâni), respectiv grupul B, protocolul de mai sus la care s-a asociat ribavirină 1000 - 1200 mg/zi din ziua 11. Toţi pacienţii au fost urmăriţi timp de 24 de săptămâni după încheierea tratamentului. La sfârşitul tratamentului răspunsul virusologic a fost observat la 1/10 pacienţi (10%) în grupul A şi în 8/15 (54%) în grupul B. Un singur caz în grupul A şi trei în grupul B au prezentat ulterior recădere. Aparenta îmbunătăţire a răspunsului în grupul B faţă de grupul A a atins aproape o semnificaţie statistică (p - 0,06). În acest mic studiu pilot, protocolul de monoterapie de inducţie cu interferon în doze mari timp de 36 săptămâni nu determină un răspuns susţinut la pacienţii care anterior nu au răspuns la interferon în doze standard. Oricum, acelaşi regim asociat cu ribavirină determină o rată de 33% de răspuns susţinut, atingând semnificaţie statistică. Tratamentul a fost bine tolerat în ciuda dozelor mari de interferon asociat cu ribavirină. Folosirea unor doze mari de interferon asociat cu ribavirină pare a fi o opţiune terapeutică pentru bolnavii care nu răspund la tratamentul convenţional cu interferon (Malik A.H., Kumar K.S., Malet P.F. et al., A randomized trial of high-dose interferon a-2b, with or without ribavirin, in chronic hepatits C patients who have not responded to standard dose interferon, *Alim Pharmacol & Ther*, 2002, 16, 381-388).

Ingrid Popa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

CONSIDERAŢII ASUPRA SINDROMULUI SEROTONINERGIC PORNIND DE LA UN CAZ CLINIC

L. Şorodoc[1], M. Frasin[1], Beatrice Benchea[1], T. Ciuhodaru[2], Ileana Zaharia[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica de Urgenţe Medicale
2 U.P.U. Spitalul de Urgenţe Iaşi

CONSIDERATION ON SEROTONINERGIC SYNDROME BASED ON A CLINICAL SITUATION (Abstract): The diagnosis criteria for serotoninergic syndrome was first time proposed in 1991 by Sternbach, mixing clinical, biological and historical features. Drugs inducing serotonin accumulation by decreasing the synaptic recapture or increasing the serotoninergic transmission are responsible for the onset of this syndrome even in small amounts. We are describing a case of a young patient developing a comatose stage of serotoninergic syndrome as a result of Amitriptylinum and Sertralinum poisoning. **Key words**: SEROTONINERGIC SYNDROME, TOXICOLOGY, COMA, SUICIDE ATTEMPT

Sindromul serotoninergic este o entitate clinică descrisă recent (Sternbach 1991), criteriile de diagnostic fiind încă subiect de discuţii printre specialişti. De regulă, apariţia sa este consecinţa interacţiunilor medicamentoase şi excepţional este întâlnit în intoxicaţiile în care este implicat un singur agent farmacologic. Importanţa cunoaşterii acestei entităţi nosologice rezidă în evitarea confuziilor diagnostice cu alte sindroame apropiate semiologic şi care ar putea duce la iniţierea unor măsuri terapeutice inadecvate sau chiar periculoase, în lipsa unei confirmări paraclinice de mare acurateţe (situaţie frecvent posibilă în practica zilnică).

Prezentăm un caz internat în Clinica de Urgenţe Medicale a Spitalului de Urgenţe Iaşi, ilustrativ pentru argumentarea criteriilor de diagnostic şi pentru supoziţiile de diagnostic diferenţial pe care le ridică acest sindrom.

CAZUL CLINIC

Pacienta N.M., de 28 de ani este adusă de ambulanţă la spital (la solicitarea familiei), în stare de comă agitată (Glasgow Coma Scale: 6), prezentând mioclonii, transpiraţii, midriază, tahicardie (115/min), nistagmus orizontal şi vertical, hipertonie generalizată cu hiperreflectivitate osteotendinoasă şi febră 39,6^{0}C. Tensiunea arterială la internare: 100/60 mmHg.

Din datele anamnestice furnizate de familie s-a stabilit că nu există antecedente patologice deosebite şi nu s-au consumat alimente suspecte în ultimele 48 de ore. S-a constatat însă lipsa din medicaţia unuia dintre membri familiei a unui număr mare de tablete, în majoritate Amitriptilină (50 mg) (tb.XXX) şi Zoloft (Sertralinum) (tb. XX). Cu 10 ore înainte de prezentarea la spital s-a stabilit cu exactitate că pacienta a avut un conflict familial major, ceea ce a orientat investigaţiile spre ipoteza unei tentative autolitice, prin ingestie de medicamente.

Biochimic s-a notat: leucocitoză (8600/mm^3) cu granulocitoză moderată, creatin fosfo-kinaza (CPK) uşor crescută, aminotransferazele serice la limita superioară a intervalului de normalitate şi rezerva alcalină (RA): 21 mEq/l.

Întrucât precizarea tipului şi numărului de tablete posibil ingerate nu a apărut decât la 5 ore de la internare, iniţial diagnosticul a fost clinic, suspectându-se un sindrom neuroleptic malign, deşi nu au fost omise nici alte posibile cauze de intoxicaţii medicamentoase cu hipertermie, convulsii şi mioclonii difuze. Importanţa clinică a miocloniilor, coroborată cu detectarea în urină a antidepresivelor triciclice (ADT), evoluţia clinică şi identificarea exactă anamnestică a drogurilor ingerate, au stabilit în final diagnosticul de sindrom serotoninergic.

Tratamentul instituit a urmat etapele obligatorii de epurare digestivă combinată (spălătura gastrică după intubaţie oro-traheală (IOT), cărbune activat, purgativ salin), oxigenoterapie şi diureză osmotică (Manitol 20%, 500 ml).

La 6 ore de la internare, pacienta prezenta scaune diareice, agitaţie psiho-motorie, vorbire nesigură, sacadată, crize oculogire, halucinaţii, incoordonare motorie, mioclonii şi paroxisme convulsive. Valorile tensionale arteriale s-au normalizat, nefiind necesară utilizarea Dopaminei şi a soluţiilor macromoleculare. Electrocardiografic s-au putut obiectiva extrasistole ventriculare clasa Lown II, survenite pe un ritm sinusal de 88/min, fără tulburări de repolarizare, dar cu modificări dinamice ale conducerii intraventriculare (QRS > 0,12 s, cu aspect de bloc de ram drept intermitent). Febra s-a menţinut timp de 16 ore la valori moderate ($< 39^0$), apoi a cedat spontan, fără administrare de antitermice, iar convulsiile au fost doar parţial influenţate prin administrarea de Diazepam i.v. (utilizat iniţial pentru realizarea IOT).

Evoluţia în următoarele zile a fost favorabilă, cu revenirea progresivă a statusului psihic orientat temporo-spaţial, normalizarea termică şi biochimică, fără alte tulburări cardio-vasculare.

ANALIZE ŞI DISCUŢII

Amitriptilina (tb. =25/50 mg) este un antidepresiv triciclic (efectul antidepresiv se instalează după 1-3 săptămâni de tratament) care blochează recaptarea sinaptică a noradrenalinei (NA), dopaminei (D) şi serotoninei (5-HT), la nivelul sistemului nervos central (SNC), posedând în plus acţiune anticolinergică, adrenergic blocantă şi efect chinidin-like la nivel cardiac (2, 6).

Zoloft (Sertralinum)(tb. = 50 mg) este un inhibitor puternic şi specific al recaptării sinaptice de 5-HT (ISRS) şi având efecte slabe asupra recaptării de NA şi D.

Ambele substanţe au fost ingerate în doze suficiente pentru a provoca efecte toxice majore, în special amitriptilina (prognosticul vital poate fi afectat la o doză peste 2 g!) (2). Datorită precocităţii aplicării metodelor de epurare digestivă, cu deosebire a spălăturii gastrice (8), în condiţiile unei absorbţii lente a ADT, starea clinică şi evoluţia în cursul spitalizării au fost mai favorabile decât ar fi putut-o anticipa dozele ingerate. Astfel, sindromul cardiovascular, redutabil în intoxicaţia cu ADT la doze > 1 g (tulburări de repolarizare, deprimarea contractilităţii miocardice, tulburări de conducere intraventriculare, tulburări de ritm ventriculare susţinute) a fost moderat în cazul prezentat, la fel ca tulburările respiratorii şi acido-bazice (4). Miocloniile, variaţiile tensiunii arteriale, hipertermia şi hiperperistaltismul sugerau tulburări disautonome vegetative ce depăşeau sindromul anticolinergic al ADT, apropiind tabloul clinic de sindromul neuroleptic malign (2, 7, 10). Sindromul serotoninergic apare ca o entitate nosologică distinctă, cu unele elemente comune altor sindroame toxicologice clasice (anticolinergic în special).

Criteriile diagnostice ale sindromului serotoninergic au fost propuse în 1991 de către Sternbach. În sinteză se bazează pe anamneză, tabloul clinic şi diagnosticul diferenţial (9, 10).

Toxodinamic corespunde unei stimulări excesive şi toxice a transmiterii serotoninergice, datorită unui exces de serotonină la nivelul SNC.

Anamneza: Interacţiunile medicamentoase reprezintă cauza cea mai frecventă a

sindromului serotoninergic. Până în prezent au fost semnalate intoxicaţii polimedicamentoase ce asociau (3, 10):

- Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) non reversibili şi L-triptofan.
- IMAO non reversibili şi inhibitori specifici ai recaptării serotoninei (ISRS).
- IMAO non reversibili şi Clomipramină, Petidină.
- IMAO-B (selegilină, utilizată în boala Parkinson) şi ISRS sau ADT.
- ISRS şi L-triptofan.
- ISRS şi litium.

Cazul prezentat este o varietate nouă, asociind ADT şi ISRS, ceea ce demonstrează că lista de mai sus nu este exhaustivă. În fapt, putem considera că orice asociere a unor substanţe ce influenţează metabolismul serotoninei sau transmiterea sa sinaptică poate conduce la apariţia acestui sindrom:

- Substanţe care stimulează producţia de serotonină: Triptofan.
- Substanţe care diminuă catabolismul serotoninei: IMAO.
- Substanţe care facilitează transmiterea serotoninergică: Litium.
- Substanţe care diminuă recaptarea sinaptică a serotoninei: ISRS, ADT.

Au fost descrise situaţii de sindrom serotoninergic nu doar în caz de intoxicaţii polimedicamentoase, ci şi în cazuri de asocieri la doze terapeutice sau supradozări (sertraline, fluoxetine, IMAO non reversibile, moclobemide, clomipramine, amitriptilină), ceea ce sugerează că pragul toxic de apariţie este foarte scăzut.

Tabloul clinic: Forma moderată, cea mai frecventă, se manifestă prin apariţia, în contextul anamnestic sugestiv, a unor modificări, uneori fruste, ale statusului mental, agitaţie, tremurături, mioclonii, transpiraţii şi rar frisoane. Formele grave debutează cu manifestări severe distonic vegetative, neuro-musculare şi alterări ale stării de conştienţă până la comă agitată (tabelul I) (3, 10).

Biochimic, în afara examenelor toxicologice, care pot identifica substanţele medicamentoase responsabile de declanşarea sindromului, restul testelor sangvine nu au specificitate, notându-se doar hiperleucocitoză moderată, creşterea pasageră a nivelului CPK şi, în condiţii de stare comatoasă prelungită, acidoză metabolică (1, 3, 7).

Diagnosticul diferenţial impune eliminarea altor cauze toxice de hipertermie şi comă agitată. Tabloul clinic este asemănător cu sindromul neuroleptic malign, dar prezenţa miocloniilor pledează în favoarea sindromului serotoninergic. Confirmarea diagnostică se obţine prin examen toxicologic al urinei sau al sângelui (5, 11, 12).

Tratament: Formele minore şi moderate evoluează spontan favorabil în 24-72 de ore, dacă metodele de epurare digestivă au fost instituite precoce, eventual necesitând doar o terapie simptomatică. Gravitatea sindromului este legată în special de intervalul de timp scurs din momentul intoxicaţiei şi mo-

TABELUL I

Semnele clinice ale sindromului serotoninergic (3,10)

Tulburări de comportament şi ale statusului mental	Tulburări disautonomice vegetative	Tulburări neuro-musculare
Agitaţie	Diaree	Convulsii
Confuzie	Frisoane	Mioclonii difuze
Halucinaţii	Hipertermie	Crize oculogire
Manie	Midriază	Hiperreflexie
Mutism	Transpiraţii profuze	Hipertonie generalizată
Comă	Tahicardie	Incoordonare motorie
	Variaţii ale presiunii arteriale	Nistagmus
		Opistotonus

mentul prezentării la spital şi în mai mică măsură de cantitatea ingerată, datorită ritmului lent de absorbţie digestivă (al ADT în special) (4, 6, 7). Datorită apropierii semiologice cu sindromul neuroleptic malign, în practica zilnică este posibilă utilizarea terapeutică a unui medicament precum **parlodelul** (folosit în intoxicaţia gravă cu neuroleptice), efectele fiind de agravare a sindromului serotoninergic, clinic confundat (1, 3, 9, 10). Rolul terapeutic al **dantrolen**-ului, pentru controlul hipertermiei toxice nu este încă bine definit, dar nu pare a agrava starea clinică (3, 5, 10). În lipsa unui tratament specific şi datorită posibilei utilizări terapeutice inadecvate a unor medicamente, determinată de confuzia diagnostică, recomandăm maximă prudenţă în tratament, cel puţin până la stabilirea exactă, anamnestică şi clinică, a diagnosticului pozitiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Baubet T., Peronne E., Le syndrome sérotoninergique : revue critique de la littérature, *Rev Méd Int*, 1997, 18, 380-387.
2. Bologa C., Frasin M., Hurjui V., Lionte C., Petriş O., Şorodoc L., *Urgenţe toxicologice în practica medicală*, Ed. Cantes, Iaşi, 1998.
3. Danel V., Intoxications médicamenteuses : nouveautés en toxicologie, Conférances d'actualisation, SFAR, 1998.
4. Glassman A.H., Preud'homme X.A., Review of cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants, *J Clin Psychiatry*, 1993, 54 suppl, 16-22.
5. Gossel Th., Douglas Bricker J., *Principles of Clinical Toxicology*, Ed. Raven Press, Boston, 1994.
6. Macovei R., Voicu V.A., Miclea L., Dinescu I., Ciupan R., Intoxicaţia acută cu antidepresive triciclice (II). Tratamentul intoxicaţiei, *Terapeutica*, 2001, V, 2, 66-69.
7. Martin T.G., Serotonin syndrome, *Ann Emerg Med*, 1996, 28, 520-526.
8. Popa G., *Vademecum de urgenţe medicale*, ediţia a III-a, Ed. Polirom, Iaşi, 1996.
9. Sporer K.A., The serotonin syndrome, *Drug Safety*, 1995, 13, 94-104.
10. Sternbach H., The serotonin syndrome, *Am J Psychiatry*, 1991, 148, 705-713.
11. Voicu V.A., *Toxicologie clinică*, Ed. Albatros, Bucureşti, 1997, 85-89.
12. Voicu V.A., Macovei R., Miclea L., *Ghid de Toxicologie Clinică*, Ed. Medicală Almatea, Bucureşti, 1999.

NOUTATE

PREDICTIBILITATEA PEPTIDELOR NATRIURETICE ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Cercetătorii Societăţii Americane de Cardiologie (American College of Cardiology) promovează în prezent dozarea peptidului natriuretic B (BNP) şi introducerea acestui parametru în ghidurile americane şi europene de insuficienţă cardiacă. Încă din 1993, numeroase studii au demonstrat corelaţiile pozitive dintre nivelul BNP, proteină eliberată de atriul stâng ca răspuns la suprasarcina de presiune şi volum, şi gradul insuficienţei cardiace. Într-un studiu prospectiv de cohortă, efectuat pe 1586 pacienţi din centre spitaliceşti europene şi americane, Mc Cullough şi Maisel au arătat că un nivel al BNP de peste 100 pg/ml a fost suficient în diagnosticul de insuficienţă cardiacă în peste 83% din cazuri, în timp ce criteriile clasice de diagnostic ale insuficienţei cardiace NHANES şi Framingham, care utilizează anamneza şi examenul fizic, au fost certe numai în 73% din cazuri. Din studiu au fost excluşi pacienţii hemodializaţi, cei cu infarct miocardic acut, sau cei cu cauze pulmonare de dispnee. De asemenea, BNP s-a dovedit un factor de prognostic independent şi fidel al insuficienţei cardiace severe, mai valoros chiar decât fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (Mitka M., Peptides prove predictive for heart failure patients, *JAMA*, 2002, 287, 15, 1926-1929).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

BOALA CELIACĂ A ADULTULUI (ENTEROPATIA GLUTENICĂ)

Alina Pleşa[1], Alina Lepşa[1], Felicia Crumpei[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie
2 Clinica I Chirurgie - Serviciul de Radiologie

CELIAC DISEASE (Abstract) : Celiac sprue is a disease in which there is malabsorbtion of nutrients by that portion of the small intestine which is damaged, a characteristic though not specific lesion of the small intestinal mucosa and prompt clinical improvement following withdrawal of certain cereal grains from the diet. We present a 41 years old patient with a history of diarrhea, treated as enterocolitis for several years, in which the gluten-free diet brought a clinical improvement. **Key words**: CELIAC SPRUE, MALABSORBTION, GLUTEN-FREE DIET

Boala celiacă este o afecţiune destul de frecventă, care poate fi neglijată din punct de vedere diagnostic, dat fiind confuziile care se pot face cu enterocolitele nespecifice sau cu formele manifestate prin diaree din cadrul sindromului colonului iritabil (1,2,3,4,5,6).

OBSERVAŢIE CLINICĂ

Pacienta A.M., în vîrstă de 41 de ani, pensionară, se internează în luna iulie 2001 în Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie, prezentând scaune diareice semiconsistente (4-5 scaune/zi), dureri abdominale, scădere ponderală importantă (25 de kg într-un an), greţuri şi cu intermitenţă, vărsături.

Bolnava s-a adresat în urmă cu un an medicului de familie pentru aceleaşi acuze, acesta interpretând simptomatologia în contextul unei enterocolite acute, dirijând bolnava spre internare către Spitalul de Boli Contagioase. După investigaţiile făcute - examene coprologice, examene coproparazitologice, irigoscopie, pacienta este externată cu diagnosticul *"Enterocolită acută-formă medie. Megadolicocolon. Anemie carenţială"*. A urmat tratament la domiciliu cu Smecta (3 plicuri/zi), Triferment 6 cp/zi, Glubifer 3 drg/zi. Persistenţa simptomatologiei, precum şi importanta scădere ponderală, au determinat bolnava să se adreseze serviciului nostru.

La internare se remarcă un sindrom de malabsorbţie sever (edeme periferice, denutriţie, semne clinice de anemie), astenie importantă.

STRATEGIE DIAGNOSTICĂ

Clinic : scaune apoase, semiformate, abundente, de culoare galben închis, cu miros rânced, scădere ponderală, edeme periferice, dureri abdominale.

Colonoscopia relevă mucoasă de aspect normal.

Endoscopia evidenţiază aspectul normal al esofagului şi stomacului, pilor relativ rigid şi duoden cu pliuri hipertrofiate, practicându-se biopsie din D2.

Examenul anatomo-patologic din biopsia recoltată de la A.M. relevă aspect de duodenită cronică, cu aplatizarea completă a vilozităţilor, cu hiperplazia unor glande şi infiltrat inflamator, cu eozinofile, edem şi fibroză în corion (fig. 1).

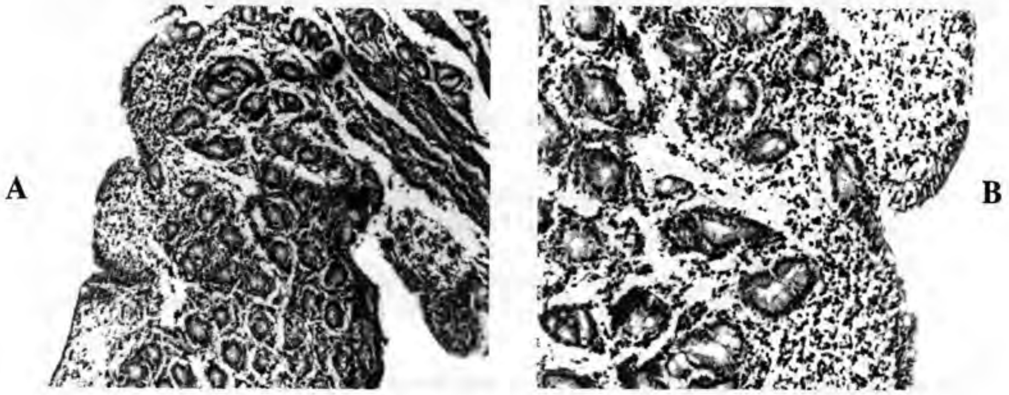


Fig. 1. Biopsia de mucoasă duodenală. A.- atrofie viloasă totală ; B.- se observă prezenţa limfocitelor intraepiteliale şi a infiltratului limfo-plasmocitar în corion

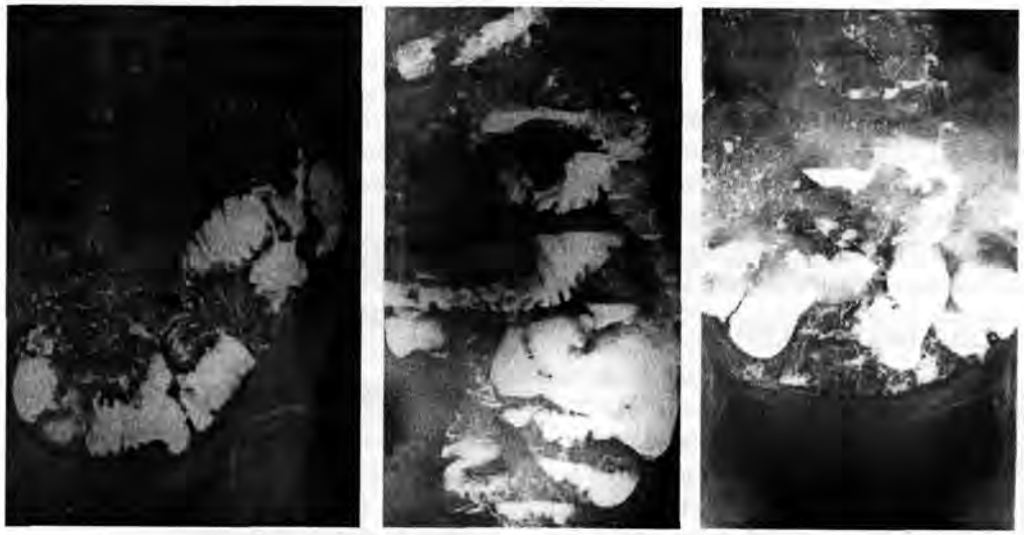


Fig. 2. Examen radiologic cu substanţă de contrast

Examenul ecografic relevă ficat hiperreflectiv, colecist, pancreas, splină, rinichi de aspect normal, precum şi absenţa adenopatiilor.

Examenul radiologic (fig. 2) prezintă următoarele modificări : stomac dublu volvulat pe colonul transvers intens pneumatizat, pliuri îngroşate, lichid de secreţie în cantitate medie, evacuare gastrică normală. În Trendelenburg, discret reflux. Bulb edematos, voluminos, fără nişă ; anse jejunale edematoase ; anse ileale cu leziuni de enterită pichetate în "fulgi de zăpadă" ; colon normal opacifiat.

Explorări de laborator : VSH accelerat, anemie de tip hipocrom, hiposideremie, test Coombs direct pozitiv, hipoalbuminemie (2,5g%), hipogammaglobulinemie, creşterea complementului seric, prezenţa anticorpilor antigliadina-7 UI/ml (VN=O-5 UI/ml).

Coroborând datele clinice cu investigaţiile paraclinice efectuate se confirmă ipoteza diagnostică de *boală celiacă, formă medie.*

COMENTARII

Boala celiacă este o afecţiune genetic indusă, caracterizată prin diaree, steatoree şi denutriţie după consumul făinoaselor cu conţinut glutenic. Are ca substrat morfologic atrofia mucoasei intestinale, care induce tulburări de malabsorbţie globală, reversibilă dacă se întrerupe alimentaţia glutenică.

Este răspândită pe tot globul, în special în zonele cu climat temperat, înregistrându-se o predominenţă a afectării sexului feminin, raportul femei/ bărbaţi fiind de 3/1.

MECANISME PATOGENICE

Esenţiale în patogenia bolii celiace sunt :

- Interacţiunea dintre fracţia proteică solubilă în apă a anumitor cereale şi mucoasa jejunală ;
- Deficitul oligopeptidazei în enterocite ;
- Sensibilizarea enterocitelor la alfa-gliadină sau fracţiunea III a glutenului (toxică), conducând la un conflict imunologic local determinat de creşterea sintezei intestinale de IgA şi IgM ;
- Apariţia anticorpilor antigliadinici, care determină distrugerea lizozomilor şi mitocondriilor enterocitare (suicide bag), cauzând moartea enterocitelor şi atrofia vilozitară ;
- Scăderea activitaţii celulelor endocrine APUD pentru secretină, CCK, enterokinază, determinând reducerea secreţiilor biliare şi pancreatice, care explică steatoreea şi creatoreea ;
- Întreruperea expunerii la gluten într-un stadiu precoce determină regenerarea epiteliului vilozitar şi ameliorarea sindromului de malabsorbţie ;

CARE ESTE TERMINOLOGIA ACTUALĂ ?

Boala celiacă este cunoscută sub diverse denumiri : enteropatia glutenică, sprue netropical, steatoree idiopatică, demonstrând dificultatea încadrării nosologice a acestei afecţiuni.

CARE SUNT MANIFESTĂRILE CLINICE ALE ACESTEI AFECŢIUNI ?

Variabilitatea mare a manifestărilor clinice, de la forme complet asimptomatice descoperite întâmplător prin biopsie la screeningul rudelor pacienţilor cu boală celiacă până la bolnavi cu sindrom important de malabsorbţie, fac diagnosticul dificil.

Afecţiunea debutează insidios, adesea în copilărie odată cu introducerea cerealelor în alimentaţie, dispare în adolescenţă, pentru a reapare în decadele 3-4 de vârstă.

Simptome digestive :

- diareea(3-6 scaune/zi), cu caracter de steatoree, asociată cu disconfort abdominal, care apare la 1-2 ore după o masă cu făinoase de grâu, lapte, crudităţi, grăsimi, dulciuri ;
- dureri abdominale care apar în perioadele de diaree severă sau atunci când afecţiunea se complică prin apariţia unui limfom ;
- flatulenţa ;
- inapetenţa ;
- rar, greturi şi vărsături ;

Manifestări extraintestinale :

- anemia este prezentă în toate cazurile de boală celiacă, secundară malabsorbţiei folaţilor, fierului şi, în cazuri severe cu interesarea ileonului, malabsorbţiei vitaminei B_{12}. Clinic se traduce prin paloare, astenie, tegumente aspre, pelagroide ;
- tulburări endocrine : osteomalacia şi osteoporoza secundare sindromului de malabsorbţie ;
- dureri osoase localizate la nivelul cutiei toracice şi bazinului, sterilitate, amenoree ;
- tulburări neuro-psihice : astenie musculară, parestezii, manifestări de tip polinevritic, ataxie în cazuri severe, encefalopatie Wernike, depresie ;
- sindrom hemoragipar, secundar malabsorbţiei vitaminei K, care se manifestă clinic prin purpură, melenă, metroragii, hematurie, epistaxis.

Corelarea manifestărilor intestinale cu ingestia făinoaselor sau răspunsul prompt la dieta fără gluten constituie elemente fundamentale clinice în diagnosticul bolii celiace.

Boala celiacă poate prezenta, în funcţie de caracterele clinice, 4 forme de manifestare : *forma comună, forma intricată, forma oligosimptomatică* (dureri osoase, anemie, tulburări dispeptice diverse) şi *forma frustă.* Tulburările nutriţionale se clasifică la rândul lor în uşoare, medii şi severe.

CUM SE AJUNGE LA DIAGNOSTICUL POZITIV DE BOALĂ CELIACĂ ?

Diagnosticul pozitiv se face pe baza criteriilor anamnestice (simptome care apar după consumul de făinoase), a antecedentelor heredo-colaterale, a probei terapeutice la dieta fără gluten când se obţine remisiunea clinică, la care se asociază investigaţiile paraclinice reprezentate de biopsia mucoasei jejunale sau, atunci când aceasta nu se poate efectua, de biopsia D3, prezenţa anticorpilor antigliadinici în titru semnificativ, cu valoare orientativă.

Dozarea grăsimilor în fecale se face pe baza unei metode expuse erorii, prezenţa steatoreei nefiind patognomonică bolii celiace, absenţa sa neputând exclude diagnosticul, motiv pentru care noi nu am folosit-o în diagnostic.

Diagnosticul devine dificil în formele în care predomină manifestările extraintestinale, cazuri în care de un real folos este cultura de mucoasă jejunală, care se ameliorează în mediu fără gluten, agravându-se atunci când se adaugă glutenul.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Se adresează afecţiunilor care se însoţesc de sindroame de malabsorbţie :

- pancreatita cronică (steatoree, dureri intense cu caracter de durere pancreatică, scădere ponderală importantă, modificări ecografice la nivelul pancreasului) ;
- boala Crohn (semne clinice, examen colonoscopic, bioptic şi radiologic concludent) ;
- limfoame intestinale (modificări hematologice, radiologice, morfologice) ;
- boala Whipple (biopsia mucoasei jejunale este caracterizată de predominenţa infiltratului histiocitar în corion) ;
- diverticuloza intestinală cu diverticulită (examen radiologic) ;
- enterocolita cronică multifactorială (medicamente, paraziţi, radică) ;
- diaree postgastrectomie (antecedente, condiţii de apariţie).

Atunci când nu există posibilitatea de efectuare a biopsiei jejunale, diagnosticul bolii celiace este un *diagnostic de excludere* a afecţiunilor mai sus menţionate.

Diagnosticul diferenţial devine dificil atunci când se preconizeaza existenţa unor afecţiuni asemănătoare bolii celiace, incluse sub titlul generic de "spectrul sprue" :

- sprue tropical diferă de boala celiacă numai prin aria geografică în care apare, prin etiologia infecţioasă şi răspunsul la tratamentul specific şi nu la dieta fără gluten
- sprue colagenic, caracterizat histologic prin îngroşarea colagenică a membranei bazale enterocitare. Se mai numeşte şi sprue refractar, datorită rezistenţei la orice tratament
- sprue hipogammaglobulinemic : hipo sau a-gammaglobulinemie, însoţită de infestaţia constantă cu giardia
- atrofii vilozitare "sprue-like" mai apar în : deficitul de IgA şi panhipopituitarism (boala Grabbe-Heeremans), dermatita herpetiformă During-Brocq, boala Sjogren, boala lanţurilor alfa, mastocitoza sistemică, limfoame jejunale, care însă pot constitui o complicaţie a bolii celiace
- intoleranţa la proteine din lapte de vacă, stare patologică care poate induce atrofia mucoasei jejunale, care se remite însă după suprimarea laptelui din alimentaţie

În toate aceste stări patologice eliminarea glutenului din alimentaţie nu ameliorează simptomatologia, spre deosebire de alte două entităţi în care dieta fără gluten aduce remisiune spectaculară : diareea sensibilă la gluten neceliacă (diaree, vărsături, dermatită, bronşită, rinită, iar histologic lipseşte atrofia mucoasei jejunale), şi intoleranţa tranzitorie la gluten, care conservă mucoasa jejunală de aspect normal.

De menţionat existenţa unor asocieri ale bolii celiace cu diverse afecţiuni autoimune, ca de exemplu : sarcoidoza, purpura trombocitopenică, anemia hemolitică, diabetul zaharat de tip I, boli ale tiroidei, alveolita fibrozantă, polimiozita etc.

CARE SUNT ELEMENTELE DE ESTIMARE A PROGNOSTICULUI ŞI EVOLUŢIEI ?

Prognosticul depinde de stadiul evolutiv al bolii, astfel încât, în stadiile incipiente, înlăturarea glutenului din alimentaţie este urmată de remisiune clinică şi evoluţie favorabilă. În stadiile avansate, complicate cu infecţii, fracturi patologice, neuropatii, insuficienţă suprarenală, neoplazii, ulceraţii sau stenoze intestinale, evoluţia este grefată de recidive, uneori cu sfârşit letal.

CARE SUNT POSIBILITĂŢILE TERAPEUTICE ÎN BOALA CELIACĂ ?

Tratamentul este curativ şi constă în dieta fără gluten, eliminând din alimentaţie făinoasele din grâu, secară, orz, ovăz. Ameliorarea diareei apare la 48 de ore de la suprimarea glutenului, dar remisiunea completă apare în câteva luni. Lipsa de răspuns se datorează nerespectării exacte a regimului alimentar sau asocierii unor complicaţii. Dieta va fi respectată toată viaţa.

Trebuie să se ţină seama de toleranţa alimentară individuală referitor la dulciuri, cruditaţi şi lapte.

Tratamentul medicamentos este un tratament de substituţie, ce urmăreşte să compenseze pierderile de electroliţi, vitamine, folaţi, fier, calciu, proteine. Se vor administra preparate ce conţin acid folic, fier (Feretab, Ferogradfolic), vitamina B_{12} (în funcţie de rezultatele hematologice), vitamina K, vitamina B_6, colecalciferol cu asocierea eventuală a 25-hidroxicalciferolului, zinc şi magneziu, care ameliorează funcţiile intestinale şi starea de nutriţie.

Tratamentul simptomatic vizează ameliorarea tulburărilor de tranzit intestinal şi a durerilor abdominale (Loperamid, Smecta, Calciu carbonic), corectarea tulburărilor de digestie (enzime pancreatice) şi a tulburărilor psihice (sedative).

Când răspunsul la dieta fără gluten este nesatisfăcător se pot administra corticosteroizi pe o durată de 4-8 săptămâni şi uneori antibiotice cu spectru larg, care pot ameliora simptomatologia clinică. Alte indicaţii ale terapiei cortizonice sunt reprezentate de asocierea unei enteropatii exudative cu pierdere de proteine, cu hipoalbuminemie marcată şi de prezenţa complicaţiilor ulcerative.

Tratamentul igieno-dietetic şi medicamentos trebuie corelat permanent cu evoluţia bolii, deoarece recuperarea bolnavului poate fi completă în condiţiile respectării acestor parametri sau în caz contrar afecţiunea incorect tratată conduce la caşexie şi exitus.

CARE A FOST EVOLUŢIA PACIENTEI NOASTRE ?

Doamna A.M. a prezentat un răspuns prompt la dieta fără gluten, cu reducerea numărului de scaune la 1-2/zi, cu ameliorarea stării generale consecutive nutriţiei parenterale şi terapiei substitutive administrate (hidrolizate de proteină(e), plasmă, vitamine B_{12}, K, B_1, B_6, terapie marţială, acid folic, Loperamid, antibiotice cu spectru larg, enzime pancreatice fiind externată cu recomandarea de a nu se abate de la indicaţiile medicale primite. Se va prezenta pentru control peste 3 luni în serviciul nostru.

Trei idei de reţinut în privinţa bolii celiace :

- afecţiunea este neglijată din punct de vedere al diagnosticului, multe cazuri fiind etichetate drept enterocolite nespecifice
- poate apare la orice vârstă
- dieta fără gluten induce prompt ameliorarea simptomatologiei clinice.

BIBLIOGRAFIE

1. Maton P.M., Selden A.C., Fitzpatrick M.L., Defective gallblader emptying an cholecystokinin release in celiac sprue reversal by gluten-free diet, *Gastroenterol*, 1985, 88, 391.
2. Strober K., Immunogenetic factors. Dermatitis herpetiformis : the skin and the gut, *Ann Internal Med*, 1990, 93, 857.
3. Calabuig M., Torregosa R., Polo, Serological markers and celiac disease: a new diagnostic approach?, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1990, 10, 435.
4. Buligescu L., *Tratat de hepatogastroenterologie*, Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1997, 282-284.
5. Păun R., *Tratat de medicină internă, vol. 1, Bolile aparatului digestiv*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1986, 420.
6. Grigorescu M., Pascu O., *Tratat de Gastroenterologie Clinică*, vol. 1, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1996, 516.

NOUTATE

HIPERSIDEREMIA POATE AGRAVA HEPATOPATIA ALCOOLICĂ

Afecţiunile hepatice secundare consumului de alcool au o largă răspândire pe plan mondial. Totuşi mecanismele implicate în patogenia acestor afecţiuni sunt incomplet elucidate. La nivelul ficatului, alcoolul determină o creştere a stressului oxidativ prin peroxidarea lipidelor, producerea de colagen şi promovarea fibrozei, acest mecanism fiind pe larg studiat pe modele animale şi umane. În plus, creşterea Fe seric (în special, fracţia liberă cu greutate moleculară mică şi nelegată de transferină) a fost implicată în stressul oxidativ şi fibroză. Pacienţii cu hemocromatoză ereditară şi nivele serice crescute ale Fe au o incidenţă mai ridicată pentru fibroză şi ciroză dacă consumă şi alcool. Administrarea de alcool asociată cu dietă bogată în Fe la modele animale a determinat amplificarea leziunilor hepatocitelor. Scopul studiului a fost evaluarea măsurii in care creşteri moderate ale sideremiei influenţează susceptibilitatea organismului uman în hepatopatia alcoolică. Au fost incluşi în studiu 76 de persoane, consumatoare cronice de alcool, cu sau fară ciroză hepatică, atât în timpul consumului cât şi după întreruperea lui. Toţi pacienţii erau AgHBs şi AcHVC negativ. 41 subiecţi prezentau ciroză hepatică, în timp ce 35 dintre ei erau asimptomatici. Lotul de control a fost reprezentat de 20 de subiecţi sănătoşi cu un nivel seric normal al Fe şi fără evidenţa unui consum de alcool în ultima lună. S-a măsurat nivelul seric al fracţiei libere de Fe (NTBI) şi fracţia de Fe cu greutate moleculară mică. În acest studiu, NTBI a fost detectabil la mai mult de 80% din pacienţii lotului de studiu şi numai la 21% din lotul de control. Din grupul consumatorilor cronici de alcool, bolnavii cu ciroză hepatică au prezentat NTBI mai mare decât cei asimptomatici. Saturaţia transferinei nu pare a se corela cu NTBI. Acest studiu aduce date noi privind posibila asociere dintre NTBI, consumul cronic de alcool şi afectarea hepatică. Deşi mecanismul prin care alcoolul afectează NTBI este neclar, rezultatele acestui studiu sugerează că nivelele serice crescute ale sideremiei ar juca un rol important în dezvoltarea afectării hepatice. După cum şi autorii au remarcat, ar fi utile în viitor studii referitoare la chelatori ai NTBI pentru definirea rolului acestei substanţe în evoluţia hepatopatiei alcoolice. (De Feo M.T., Fargion S., Duca L. et al., Non-transferrin-bound iron in alcohol abusers, *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, 25, 1494-1499).

Ingrid Popa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

OSTEOMIELITA, CAUZĂ DE SINDROM FEBRIL PRELUNGIT LA ADULT

N. Georgescu, P. Sîrbu, D. Pencu, D. Chiriţă, D. Cionca
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Spitalul clinic de Urgenţe Iaşi
Clinica de Ortopedie-Traumatologie

OSTEOMYELITIS, A CAUSE OF PROLONGED FEVER IN ADULTS (Abstract): A 35 years old male patient with an unexplained prolonged fever, after serial unsuccesfull investigations in 3 different services, suffers a fracture of the lower third of the right femur produced by a minor trauma. This raises the suspicion of a patological fracture. The surgical intervention and the microbiological exam confirms the existence of an osseous infection with Gram-negative germs, and the clinical course is uneventfull after stabilization with an external fixator and appropriate antibiotic therapy. Osteomyelitis, although rare in adults, should be included in the differential diagnosis of any prolonged fever of unknown origin in adults.

Key words: OSTEOMYELITIS, PATHOLOGICAL FRACTURE

CAZ CLINIC

Bolnavul M. F., de 35 de ani, din Tîrgu Neamţ, a fost internat rând pe rând la Clinica de Neurologie, Clinica a II-a Medicală şi Clinica de Boli Infecţioase din Iaşi la sfârşitul anului 1999, în încercarea de a stabili etiologia unui sindrom febril prelungit. Se scurg în acest fel 60 de zile.

În ianuarie 2000 se adresează Clinicii de Ortopedie pentru o fractură apărută în treimea inferioară a femurului drept (fig. 1). Apariţia fracturii în lipsa unui traumatism stârneşte suspiciunea unei afecţiuni care subminează rezistenţa osoasă, cu atât mai mult cu cît pe radiografie există semne de demineralizare, mai ales la nivelul fragmentului fracturar inferior. Se intervine chirurgical şi imediat după incizia fasciei lata se exteriorizează o secreţie sero-purulentă în cantitate moderată. La curăţirea extremităţilor fracturare se constată modificări corespunzătoare unui proces inflamator în rezoluţie (periost îngroşat şi aderent, deperiostarea descoperă un ţesut de granulaţie, iar în părţile moi se găsesc infiltraţii şi necroze).

Examenul bacteriologic constată prezenţa de germeni Gram-negativi, pacientul primind tratament cu Netilmicină şi Cefotaxim, conform antibiogramei.

Intervenţia continuă cu reducerea fracturii şi aplicarea unui fixator extern (fig. 2). Evoluţia postoperatorie nu are nimic deosebit în afara unei intoleranţe la fişele montajului proximal. După consolidarea fracturii, se practică ablaţia fixatorului (fig. 3), pacientul continuă reeducarea, rezultatul funcţional final fiind foarte bun (fig. 4), în ciuda persistenţei radiologice a unui sechestru osos.

DISCUŢII

Este un caz tipic de diagnostic tardiv al unei infecţii osoase complicată cu fractura osului infectat, dar care poate avea o evoluţie bună graţie asocierii chirurgiei cu antibioterapia secvenţială (5).

Infecţiile osteoarticulare rămân încă o provocare formidabilă pentru chirurgul ortoped. Particularităţile infecţiei osoase, profund situată şi paucisimptomatică, ajunsă în cele din urmă la suprafaţa osului sub forma abcesului subperiostal, explică adesea întârzierea dia-

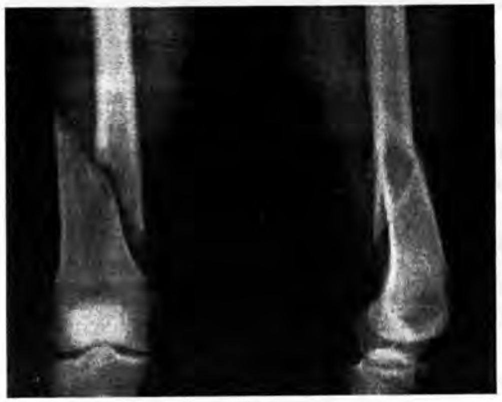


Fig. 1. Fractură 1/3 inferioară femur drept (os patologic ?)

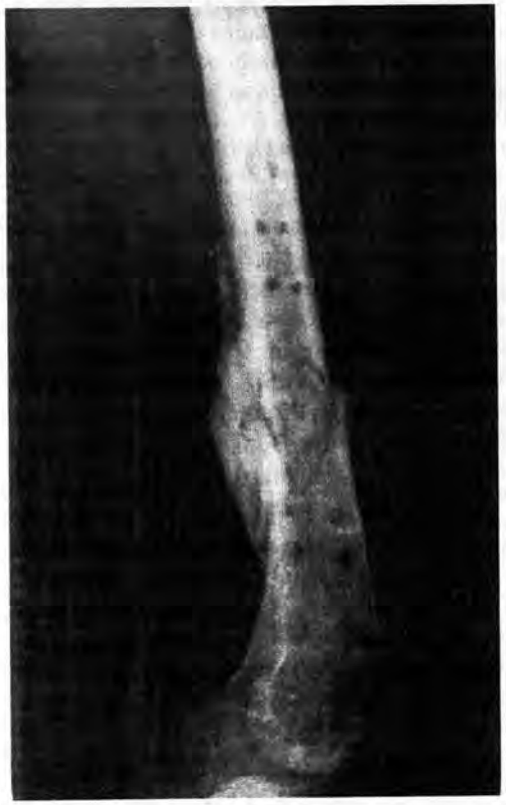


Fig. 3. Consolidarea la 3 luni postoperator ; ablaţia fixatorului

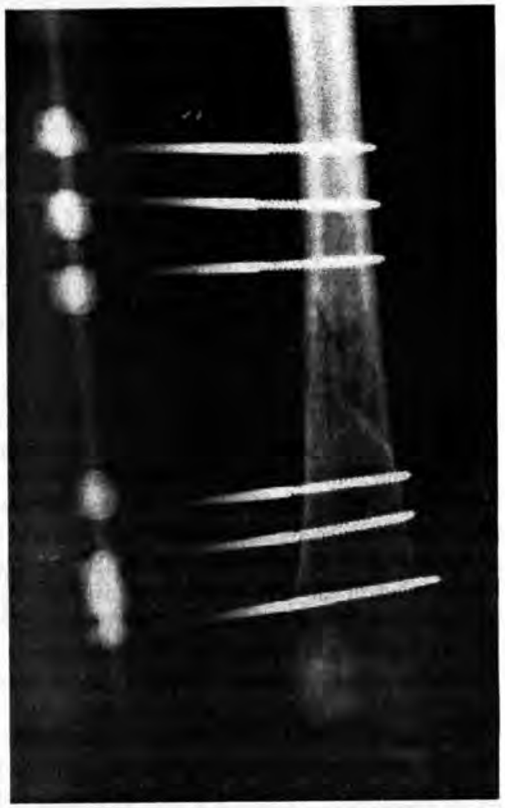


Fig. 2. Reducerea fracturii şi fixare externă

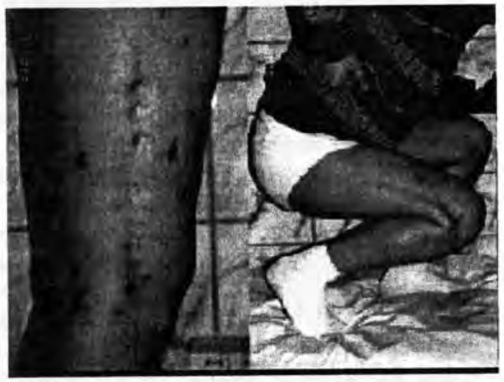


Fig. 4. Rezultat funcţional foarte bun la 11 luni postoperator

gnosticului. Intervalul scurs între debutul bolii (adesea manifest doar prin febră) şi momentul elucidării diagnosticului permite producerea necrozei osoase. Semnele radiografice ale infecţiei au o latenţă variabilă, de 10-21 zile de la debut (1).

Iată de ce fractura osului bolnav este uneori semnul revelator al osteomielitei (2, 4), după un periplu diagnostic ce nu a luat în calcul sau nu a putut demonstra infecţia osoasă.

CONCLUZIE

Cu toate că întârzierea diagnosticului este pe deplin justificată de particularităţile infecţiei osoase, de apariţia tardivă a semnelor radiografice sau de administrarea empirică a antibioticelor care decapitează evoluţia clinică (3), este bine ca această eventualitate să fie evocată pentru a se evita reale insatisfacţii pentru medic şi complicaţii de nedorit pentru bolnav.

BIBLIOGRAFIE

1. Floareş Gh., *Probleme de patologie a osului*, Lit. I.M.F. Iaşi, 1979, 54-77 ;
2. Gentry L.O., Overview of osteomyelitis, *Orthop Rev*, 1987, 16, 255 ;
3. McGuire M.H., The pathogenesis of adult osteomyelitis, *Orthop Rev*, 1989, 18, 564.
4. Meyers B., Berson B., Gilbert M. et al., Clinical Paterns of Osteomyelitis due to Gram Negative Bacteria, *Arch Int Med*, 1973, 131-228.
5. Nelson J.D., Bucholz R.W., Kusmiesz H., Shelton S., Benefits and risks of sequential parenteral-oral cephalosporin therapy for suppurative bone and joint infections, *J Pediatr Orthop*, 1982, 2, 225.

NOUTATE

CAUZE DE DECES LA COPIII CU EPURARE EXTRARENALĂ CRONICĂ

Autorii au evaluat supravieţuirea şi cauzele de deces la copiii cu hemodializă şi dializă peritoneală cronică. Studiul a fost efectuat pe parcursul a 12 ani de dializă, interval în care un număr de 125 copii au îndeplinit criteriile de includere în lotul de studiu. Dintre aceştia, 58 pacienţi au fost supuşi hemodializei (HD) şi 67 au efectuat dializă peritoneală (continuă ambulatorie sau automată - CAPD/APD). Vârsta medie la începerea dializei a fost de 13,1 ani în HD şi de 9,8 ani pentru DP. În evoluţie, 16 pacienţi au decedat (12,5 %) ; dintre aceştia, 6 pacienţi (10,3%) erau pe HD, şi 10 pacienţi (14,9%) erau pe CAPD/APD. Cauzele de deces au fost următoarele : 4 copii cu HD au decedat prin accident vascular cerebral şi 2 au suferit un accident de circulaţie. Din cei 10 copii cu CAPD/APD, 7 au decedat prin insuficienţă cardiacă, accident ischemic cerebral şi/sau boală tromboembolică diseminată. Un alt copil a suferit un accident de circulaţie letal şi alţi doi au murit în urma unor infecţii severe. În primul an, rata de supravieţuire a fost de 96,6 % la copiii cu HD şi 95% la copiii cu CAPD/APD, la 2 ani s-a notat o supravieţuire de 94%, respectiv 93%, iar la 5 ani - supravieţuire de 91%, respectiv 73% (P = 0,2 NS). În concluzie, rata de supravieţuire pentru HD şi CAPD/APD este similară, deşi după doi ani de terapie este mai mică pentru pacienţii cu CAPD. Cea mai frecventă cauză de deces este cea cardiovasculară. Cu toate acestea, la copii cu CAPD/APD cauza de deces cea mai frecventă este insuficienţa cardiacă cu debit cardiac scăzut şi accidentele tromboembolice, iar la copii cu HD, cauza majoră de moarte este accidentul vascular cerebral hemoragic (Litwin M., Grenda R., Prokurat S. et al., *Pediatr Nephrol*, 2002, 17 (1), 18-23).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

PROCEDEE DE PURIFICARE AVANSATĂ - PROVOCARE PENTRU INDUSTRIA ANTIBIOTICELOR DE BIOSINTEZĂ

C. Oniscu[1], D. Caşcaval[1], Anca-Irina Galaction[2]
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iaşi
Facultatea de Chimie Industrială
1 Catedra de Industrii Organice şi Biotehnologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2 Catedra de Substanţe Bioactive şi Biotehnologii Medicale

METHODS OF ADVANCED PURIFICATION - THE CHALLENGE FOR BIOSYNTHETIC ANTIBIOTICS INDUSTRY (Abstract): Reactive extraction, permeation through liquid membranes and direct extraction are some of the new techniques applied for separation and advanced purification of biosynthetic antibiotics. Compared with the conventional separation techniques, the main advantages of these extraction methods are: high separation efficiency, the avoidance of antibiotics chemical and thermal inactivation, high purity of obtained antibiotics. Furthermore, using reactive extraction or permeation through liquid membrane, the antibiotics can be selective separated from their biosynthesis precursors or from the secondary biosynthetic compounds. This paper is a review on separation of Penicillins and Erythromycin by means of these extraction techniques, being underlined their advantages, applications and problems concerning the separation process scale-up. **Key words:** ANTIBIOTICS, REACTIVE EXTRACTION, PERTRACTION, DIRECT EXTRACTION.

Comparativ cu metodele chimice, biotehnologia reprezintă o alternativă extrem de avantajoasă de obţinere a unor produse bioactive, în principal datorită simplificării tehnologiei respective şi transformării avansate a materiilor prime. Totuşi, o particularitate a biotehnologiei o constituie complexitatea separării şi purificării produselor obţinute, deoarece acestea se găsesc într-o diluţie ridicată în lichidul final de fermentaţie, sunt labile chimic şi termic şi sunt însoţite, inevitabil, de produse secundare, cu caracteristici fizico-chimice, de cele mai multe ori, similare (8).

In acest context, separarea produselor obţinute prin procedee biochimice reprezintă o etapă extrem de importantă a unui proces biotehnologic, etapă care, de cele mai multe ori, determină preţul produselor respective. Astfel, în general, obţinerea unor produse de biosinteză cu o puritate avansată impune o succesiune de etape de separare şi purificare laborioase, cu un consum ridicat de utilităţi şi materiale, aportul acestor etape la costul final fiind între 20 şi 60%, uneori 90% (8,12,17,21).

Eficienţa lor deosebită, chiar la concentraţii foarte mici, posibilitatea administrării lor comode şi în diferite moduri, precum şi costurile de producţie în continuă scădere fac din antibioticele de biosinteză una dintre clasele de medicamente chimioterapice cu o foarte largă utilizare. Dacă factorul esenţial în biosinteza acestor antibiotice îl reprezintă activitatea tulpinii cultivate pe un mediu adecvat, obţinerea unei purităţi avansate a produsului final impune utilizarea unor procedee performante în etapele de separare şi purificare. Numeroşi astfel de produşi sunt separaţi din lichidul de fermentaţie, cu sau fără filtrarea prealabilă a biomasei, prin extracţie fizică, la o anumită valoare a pH-ului, valoare dictată de caracterul acid sau bazic al acestor compuşi. Deoarece multe dintre aceste procedee de extracţie conduc fie la costuri ridicate, fie la o puritate nesatisfăcătoare a produsului final, în prezent se acordă o atenţie deosebită studierii unor tehnici neconvenţionale de extracţie, precum şi transpunerii lor la nivel industrial.

SEPARAREA ANTIBIOTICELOR BETA-LACTAMICE

Cea mai importantă clasă de antibiotice de biosinteză, antibioticele beta-lactamice (penicilinele, cefalosporinele) sunt separate din lichidul de fermentaţie prin extracţie fizică cu acetat de butil la $pH = 2$, condiţii în care stabilitatea chimică a acestor compuşi este extrem de redusă (de exemplu, timpul de semiinactivare al penicilinei G este de 4 minute (7)). În plus, utilizarea acestui procedeu de separare permite co-extracţia, chiar cu randamente superioare, a precursorului utilizat în biosinteză (acidul fenilacetic, pentru obţinerea penicilinei G, respectiv acidul fenoxiacetic, pentru penicilina V), ceea ce afectează puritatea finală a antibioticului.

Din aceste motive, o direcţie *importantă* de cercetare a specialiştilor în domeniu din întreaga lume o constituie separarea antibioticelor beta-lactamice prin extracţie reactivă. Procedeul constă în adăugarea în solvent a unui agent de extracţie (denumit şi extractant sau agent purtător), capabil să reacţioneze cu antibioticul, formând un compus puternic hidrofob (2, 10, 11). Cei mai utilizaţi agenţi de extracţie fac parte din categoria aminelor cu masă moleculară mare şi săruri ale acestora, putând fi amintiţi: lauril-trialchilmetilamina (Amberlite LA-2), tri-i-octilamina (Adogen 381), clorura de metil-tri-n-(C_8-C_{10}) *amoniu* (Aliquat 336) (18).

Eficienţa procesului de extracţie reactivă a penicilinelor de biosinteză sau de semisinteză depinde semnificativ de parametrii de operare, precum şi de structura antibioticului, respectiv de capacitatea sa de a forma un compus hidrofob cu extractantul (tab. I) (8,9).

Analiza mecanismului extracţiei reactive a penicilinelor G şi V cu Amberlite LA-2 a evidenţiat faptul că separarea decurge cu randamente maxime (97-99%) până la o valoare a pH-ului soluţiei apoase de 5 (fig. 1) (1,3,7,16,19).

TABELUL I
Valorile randamentului extracţiei reactive a unor antibiotice beta-lactamice cu tri-n-octilamina în cloroform

Antibiotic	Randamentul extracţiei reactive, %	
	0,01 mol/l extractant	0,1 mol/l extractant
Benzilpenicilina	92,0	92,1
Cloxacilina	96,8	96,2
Dicloxacilina	98,9	99,1
Ampicilina	23,1	71,3
Meticilina	94,6	98,5
Carbenicilina	84,4	66,8
Amoxicilina	0,5	1,4
Epicilina	22,4	66,8
Bayercilina	98,3	97,6
Fenoximetilpenicilina	98,4	98,3
Clometacilina	97,8	98,8
Oxacilina	99,0	100

Astfel, avantajele majore ale utilizării acestui procedeu constau în creşterea eficienţei separării antibioticelor, evitarea inactivării chimice (timpul de semiinactivare al penicilinei G la pH=5 este de 92 ore (20)), şi diminuarea până la anulare a co-extracţiei precursorului, fiind astfel mărită puritatea produsului.

După cum sugerează fig. 1, valoarea pH-ului soluţiei apoase este un parametru decisiv în separarea selectivă a penicilinelor. Astfel, deşi gradul de extracţie se reduce odată cu creşterea pH-ului, atît pentru antibiotic cît şi pentru acidul fenilacetic, efectul este mai pronunţat în cazul precursorului, la pH = 7 fiind extrasă doar penicilina G. Această evoluţie este indicată de variaţia factorului de selectivitate S, definit ca raportul dintre gradele de extracţie ale antibioticului şi precursorului, mărime care tinde la infinit pentru pH=7 (fig. 2) (4).

Obţinerea unui antibiotic de puritate avansată este posibilă şi prin combinarea extracţiei reactive cu transportul prin membrane lichide (pertracţie), tehnică de separare care presupune interpunerea unui strat de solvent de diferite grosimi între două faze apoase între care există un gradient de pH. Selectivitatea separării în aceste sisteme de extracţie este controlată de diferenţa de pH dintre soluţiile apoase, concentraţia agentului purtător din membrana lichidă şi condiţiile de operare (turaţie, debit etc.).

De exemplu, pentru separarea selectivă a penicilinei V de acidul fenoxiacetic, în prezenţa Amberlite LA-2 ca agent purtător, cele mai mari valori ale factorului de selectivitate se obţin în domeniul neutru de pH, pentru concentraţii reduse ale agentului purtător şi amestecare intensă a fazelor apoase (fig. 3 şi 4) (6,8,13).

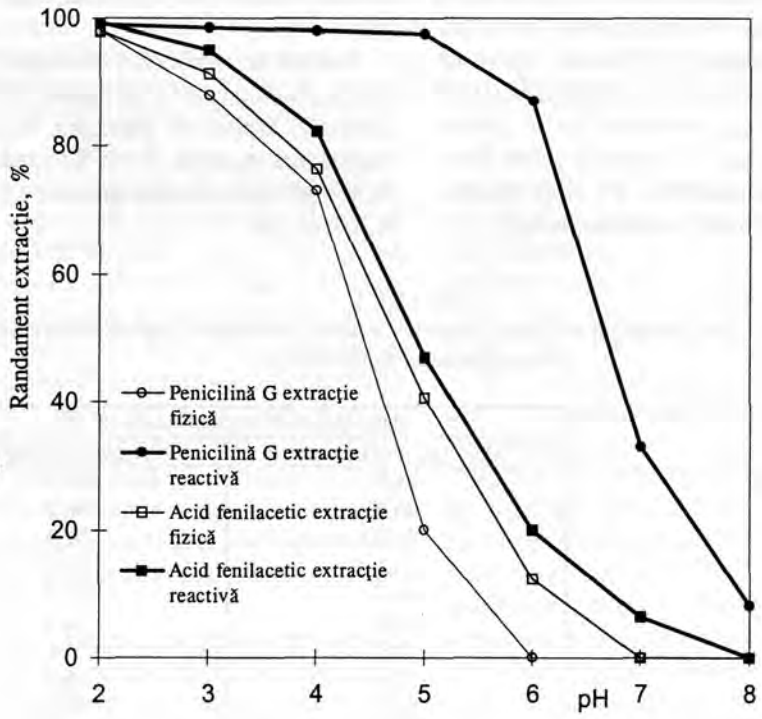


Fig 1. Variaţia eficienţei extracţiei fizice şi reactive a penicilinei G şi a acidului fenilacetic cu pH-ul soluţiei apoase.

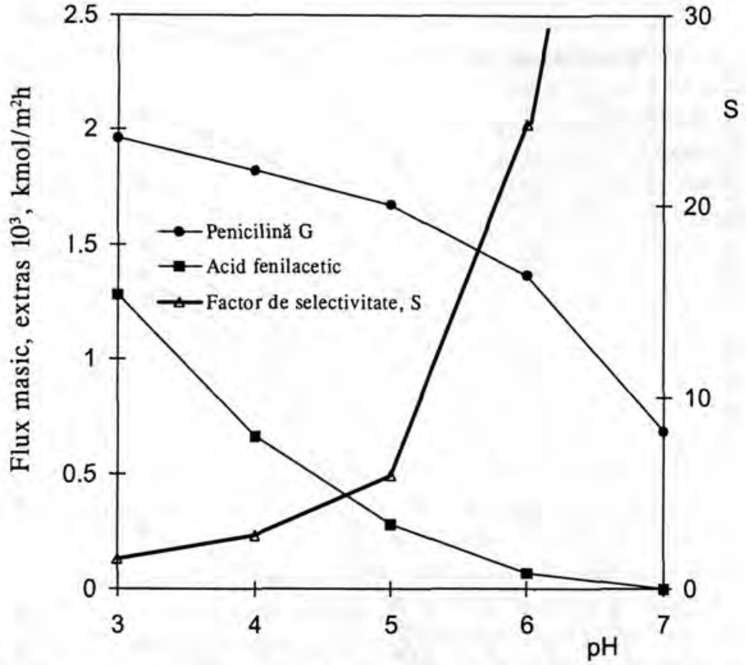


Fig. 2. Variaţia fluxurilor masice extrase ale penicilinei G şi acidului fenilacetic şi a factorului de selectivitate cu pH-ul soluţiei apoase.

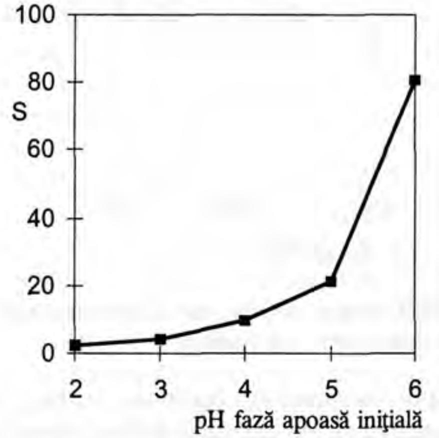


Fig. 3. Efectul pH-ului soluţiei iniţiale asupra selectivităţii separării penicilinei V prin pertracţie.

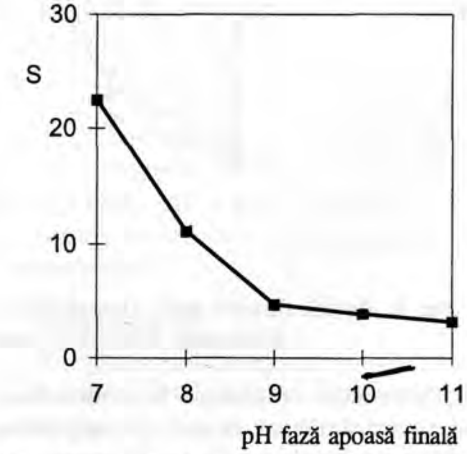


Fig. 4. Efectul pH-ului soluţiei finale asupra selectivităţii separării penicilinei V prin pertracţie.

În ambele situaţii, puritatea finală a antibioticelor creşte considerabil, fiind redus numărul etapelor suplimentare de purificare şi, în consecinţă, consumul de materiale şi energie.

Pe lângă atingerea purităţi avansate a produsului bioactiv, noile tehnici de extracţie oferă şi alte căi de îmbunătăţire a performanţelor biotehnologiilor actuale. Astfel, obţinerea antibioticelor de biosinteză este un caz clasic

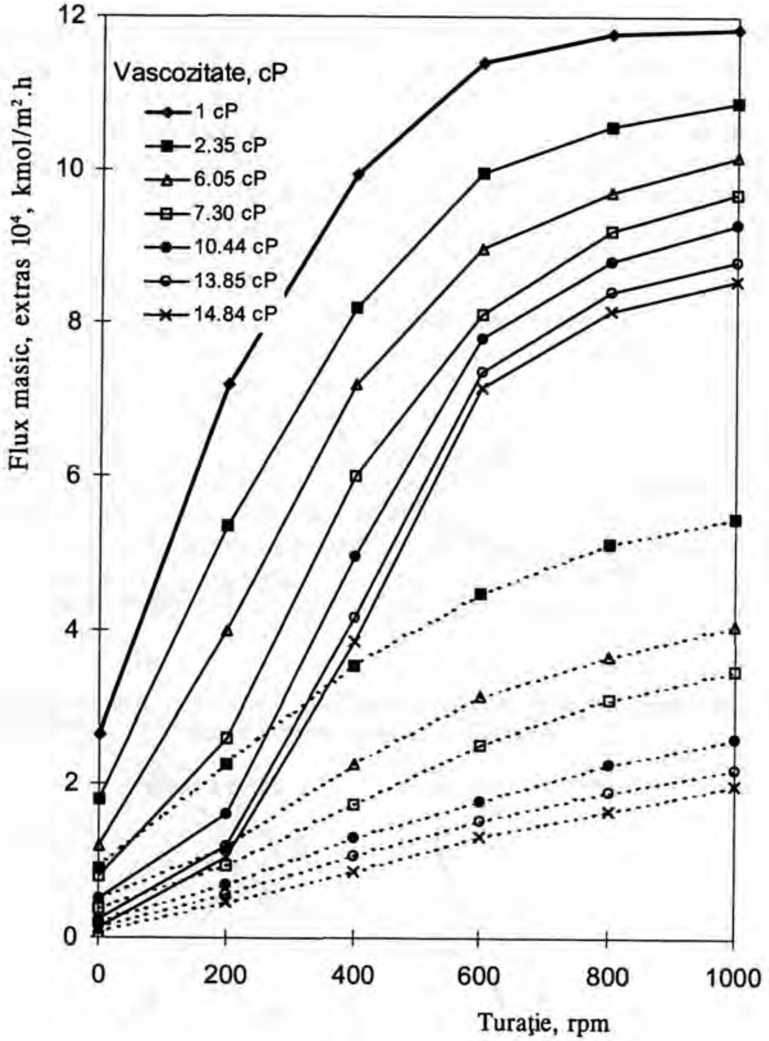


Fig. 5. Variaţia fluxului masic al penicilinei G cu turaţia, pentru extracţia directă din lichide de fermentaţie simulate şi suspensii de *Penicillium chrysogenum*.

de fermentaţie cu inhibiţie de produs, fenomen care limitează drastic productivitatea microorganismelor cultivate. Creşterea activităţii microbiene în aceste sisteme de fermentaţie, precum şi prelungirea duratei de viaţă a microorganismelor, în paralel cu o mai eficientă utilizare a substratului, se poate realiza prin îndepărtarea continuă a antibioticelor din mediu pe măsura elaborării lor. Utilizarea extracţiei directe în acest scop presupune fie separarea antibioticului în interiorul bioreactorului (extracţie *in-situ*), fie separarea sa într-un utilaj distinct (extracţie *ex-situ*), mediul fiind, apoi, reintrodus în bioreactor.

Procedeele de extracţie prezentate anterior (extracţia reactivă şi pertracţia) se pot utiliza pentru separarea directă a antibioticelor, contribuind la creşterea semnificativă a randamentului separării. Însă aceste sisteme de separare se confruntă cu dezavantajul, deloc de neglijat, al prezenţei biomasei, fază solidă adiţională care constituie o barieră fizică pentru transferul antibioticului din mediu în solventul organic. Din fig. 5, obţinută pentru extracţia reactivă directă a penicilinei G din suspensii de *Penicillium chrysogenum*, se constată că pentru o concentraţia a miceliului de 13,5 g/l s.u. eficienţa extracţiei, descrisă de fluxul masic extras al antibioticului, se reduce de circa 9 ori comparativ cu extracţia din soluţii apoase pure (5,14,17,19).

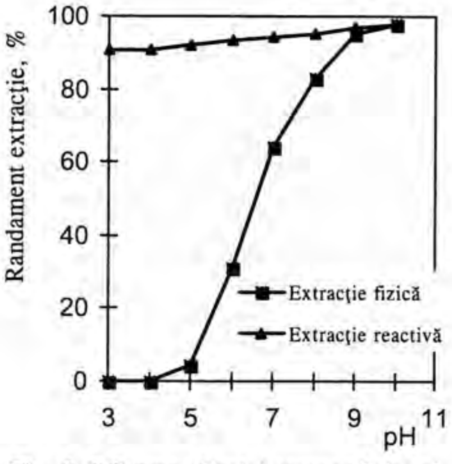


Fig. 6. Influenţa pH-ului asupra eficienţei extracţiei fizice şi reactive a eritromicinei.

Însă avantajele majore pe care le oferă această tehnică de separare (evitarea inhibiţiei de produs, evitarea etapei de filtrare a biomasei şi, implicit, pierderile de produs bioactiv corespunzătoare, utilizarea mai eficientă a substratului, puritate avansată a produsului) o recomandă drept o alternativă viabilă la actualele procedee de separare, cu aplicaţii importante în industria de biosinteză.

SEPARAREA ANTIBIOTICELOR MACROLIDE

Separarea industrială a eritromicinei din lichidele de fermentaţie ale *Streptomyces erytheus*, microorganismul producător, se realizează prin extracţie fizică cu acetat de butil, după filtrarea biomasei, şi reextracţie cu soluţii diluate de HCl (8). În aceste condiţii, atingerea unor randamente de separare ridicate necesită operarea în domeniul bazic de pH (pH>9), ceea ce conduce la co-extracţia unor compuşi secundari şi la posibilitatea inactivării chimice a antibioticului.

Deoarece extracţia reactivă s-a dovedit un procedeu extrem de avantajos de separare a altor clase de antibiotice de biosinteză, a fost studiată aplicarea acestei tehnici şi pentru separarea şi purificarea eritromicinei. Datorită structurii sale bazice, pentru extracţie s-a folosit un extractant din categoria derivaţilor organofosforici, acidul di-(2-etilhexil) fosforic, dizolvat în acetat de butil (15).

Variaţia comparativă a eficienţei separării cu valoarea pH-ului soluţiei apoase, pentru extracţia fizică şi extracţia reactivă, a evidenţiat faptul că adăugarea în solvent a extractantului permite extinderea considerabilă a intervalului de pH în care separarea decurge cu randamente de 98-99% (în cazul extracţiei fizice, acest nivel al randamentului se atinge doar pentru pH>9) (fig. 6).

Această evoluţie sugerează faptul că separarea prin extracţie reactivă a eritromicinei este posibilă şi în domeniul neutru de pH, evitându-se astfel extracţia în paralel a unor compuşi secundari şi, de asemenea, făcând posibilă separarea antibioticului prin extracţie directă, la pH-ul de fermentaţie, fără să fie perturbată activitatea microorganismelor producătoare.

CONCLUZII

Procedeele noi de separare prin extracţie prezentate oferă avantajele diminuării costurilor de producţie ale antibioticelor de biosinteză, utilizării eficiente a componenţilor mediilor de cultură şi atingerii unei purităţi avansate a produsului final. Din acest motiv, după stabilirea eficienţei şi alternativelor de aplicare a acestor procedee, specialiştii în domeniu acordă în prezent un interes deosebit transpunerii lor la un nivel superior, activitate complexă care implică alegerea şi proiectarea unor echipamente adecvate de extracţie.

BIBLIOGRAFIE

1. Atkinson B., Mavituna F., *Biochemical Engineering and Biotechnology Handbook*, Ed. Nature Press, Hong Kong, 1985, 993.
2. Baird M.T.H., Solvent Extraction - The Challenge of a Mature Technology, *Can J Chem Eng*, 1991, 69 (2), 1287-1303.
3. Caşcaval D., Tudose R., Oniscu C., Separation of Homogeneous Solutions by Reactive Extraction. 2. Extractants with Macrocyclic Structure and of High Molecaular Weight Amines Type, *Roum Chem Quart Re.*, 1999, 7 (4), 269-279.
4. Caşcaval D., Oniscu C., Dima L., Caşcaval C., Selective Separation of Penicillin G from Phenylacetic Acid by Reactive Extraction, *Roum Biotechnol Lett*, 1999, 4 (6), 527-533.
5. Caşcaval D., Oniscu C., Caşcaval C., Reactive Extraction of Penicillin G Directly from Fermentation Broths. II.a. Extraction from *Penicillium chrysogenum* Suspensions, *Rev Roum Chim*, 1999, 44 (4), 403-411.
6. Caşcaval D., Oniscu C., Caşcaval C., Selective Separation of Penicillin V from Phenylacetic Acid Using Liquid Membranes, *Biochem Eng J*, 2000, 5 (1), 45-50.
7. Caşcaval D., Tudose R., Oniscu C., Study on Penicillin G Liquid-Liquid Extraction With and Without Chemical Reaction, *Hung J Ind Chem*, 1998, 26 (2), 141-146.
8. Caşcaval D., *Tehnici de separare şi concentrare specifice în ingineria biochimică*, Litografia U.T. Iaşi, Iaşi, 2000, 40-47.
9. Chandhuri J.B., Pyle D.L., Liquid-liquid extraction of carboxylic acids, *Chem Eng Sci*, 1992, 47 (1), 49-55.
10. Hanson C., *Recent Advances in Liquid-Liquid Extraction*, Ed. Pergamon Press, Oxford, 1974, 61.
11. King M.B., Bott T.R., Chami J.H., *Separation for Biotechnology*, Ed. Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1987, 122.
12. Moses V., Cape R.E., *Biotechnology, The Science and the Bussines*, Ed. Horwood Academic Publishers, Chur, 1991, 101.
13. Oniscu C., Caşcaval D., Galaction A.-I., New Extraction Techniques of Biosynthetic Products. II. Selective Separation of Penicillin V Using Liquid Membranes, *Proceedings of 28th Conference of Slovak Society of Chemical Engineering*, Tatranske Matliare, 2001, 132-138.
14. Oniscu C., Caşcaval C., Caşcaval D., Reactive Extraction of Penicillin G Directly from Fermentation Broths. II.a. Extraction from *Penicillium chrysogenum* Suspensions, *Roum Biotechnol Lett*, 1998, 3 (1), 31-42.
15. Oniscu C., Caşcaval D., Galaction A.-I., Dumitru I.F., Study on Reactive Extraction of Erythromycin, *Roum Biotechnol Lett*, 2000, 5 (6), 439-447.
16. Oniscu C., Tudose R., Caşcaval D., Study on Separation of Organic Compounds by Reactive Extraction. I. Study on Separation of Penicillin G, *Rev Roum Chim*, 1994, 39(11), 1343-1350.
17. Rehm H.J., Reed G., *Biotechnology*, vol. 3, Ed. VCH Weinheim, 1993, 566.
18. Schuegerl K., Hansel R., Schlichting R., Halwachs W., Reactive extraction, *I Ch E*, 1988, 28 (3), 393-411.
19. Schuegerl K., *Solvent Extraction in Biotechnology*, Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1994, 167.
20. Stanbury P.F., Whitaker A. (Ed.), *Principles of Fermentation Technology*, Ed. Pergamon Press, Oxford, 1986, 223.
21. Todd P., Sikdar S.K., Bier M., *Frontiers in Bioprocessing II*, Conf. Proc. Ser., Am. Chem. Soc., Washington, D.C., 1992, 79.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

PSEUDARTROZA BIFOCALĂ DE ANTEBRAŢ SECUNDARĂ FRACTURII DESCHISE CU LEZIUNI DE PĂRŢI MOI TIP III B

R. Corcaci[*], **Camelia Tamaş**[*], **Carmen Corcaci**[**], **Carmen Buga**[*], **R. Bandac**[*]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Ortopedie-Traumatologie
Clinica de Chirurgie Plastică şi Reconstructivă
[*] Spitalul Clinic de Urgenţă Iaşi
[**] Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Iaşi

BIFOCAL NON-UNION OF THE FOREARM AS A CONSEQUENCE OF AN OPEN FRACTURE TYPE III B - A CASE REPORT (Abstract): We present a 26-year old patient who suffered an accident while at work, his forearm being almost completely separated because of an electrical circular saw. Admitted at our hospital 8 hours after the accident occurred the forearm was temporarily stabilized by means of k-wires and the radial artery and vein as well as the median nerve were anastomosed. **Key words:** NON-UNION, FOREARM, K-WIRES.

Pseudartroza bifocală postraumatică de radius este o entitate rar întâlnită în traumatologia aparatului locomotor (1).

MATERIAL ŞI METODĂ

Particularitatea cazului pe care îl prezentăm constă în aceea că pacientul S.D. de 26 ani, din judeţul Iaşi, a fost victima unui accident soldat cu o fractură de antebraţ cu leziuni de părţi moi deschise tip III C, adică cu interesarea axului vascular principal, după clasificarea unanim acceptată a lui Gustillo-Mendoza şi Williams.

În ciuda gravităţii cazului, pacientul a ajuns la Spitalul de Urgenţe din Iaşi la peste 8 ore de la producerea accidentului, prezentând la internare o plagă delabrantă de 14/12 cm, care interesează faţa anterioară şi marginea cubitală a antebraţului, cu margini contuze, poluată cu bucăţi de pământ, sticlă şi vopsea.

După toaleta amănunţită a plăgii (debridare primară, excizia ţesuturilor devitalizate şi lavaj abundent cu soluţii antiseptice), s-a procedat la fixarea osoasă cu broşe centromedulare atât pe radius cât şi pe cubitus (fig. 1). Trebuie menţionat faptul că această metodă nu reprezintă o osteosinteză fermă existând riscul apariţiei ulterioare a pseudartrozei (2). După fixarea cu broşe centromedulare s-a trecut la identificarea axului vasculo-nervos (artera şi vena radială, nervul median) şi refacerea acestuia. În tot acest interval, pacientul a beneficiat de antibioterapie cu spectru larg conform consultului intern-clinic cu medicii infecţionişti.

La 7 zile după prima intervenţie chirurgicală efectuată în urgenţă, s-a realizat un transfer liber de lambou radial compozit osteo-fascio-cutan concomitent cu recoltarea unei grefe de nerv median.

După încă câteva zile s-a efectuat revizia anastomozelor arteriale şi trombectomie. Timp de 14 luni pacientul a fost urmărit la intervale regulate de timp, constatându-se neconsolidarea vechilor focare de fractură pe radius ca şi prezenţa unei luxaţii radio-cubitale inferioare.

De comun acord cu pacientul, în incapacitate de a efectua mişcarea de prono-

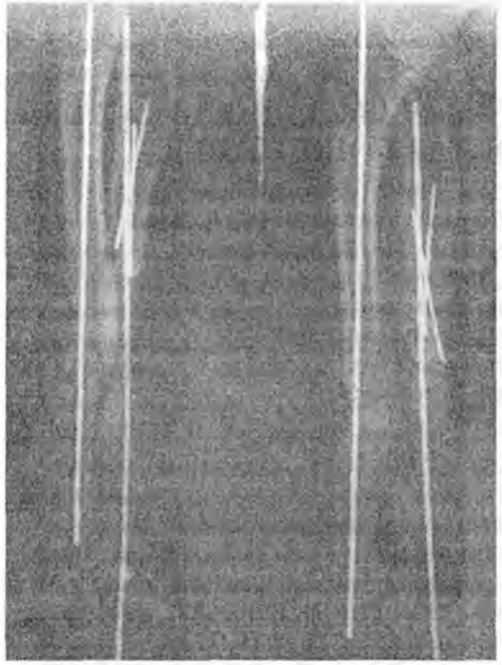


Fig. 1. Osteosinteză centromedulară provizorie cu broşe Kirschner în urgenţă

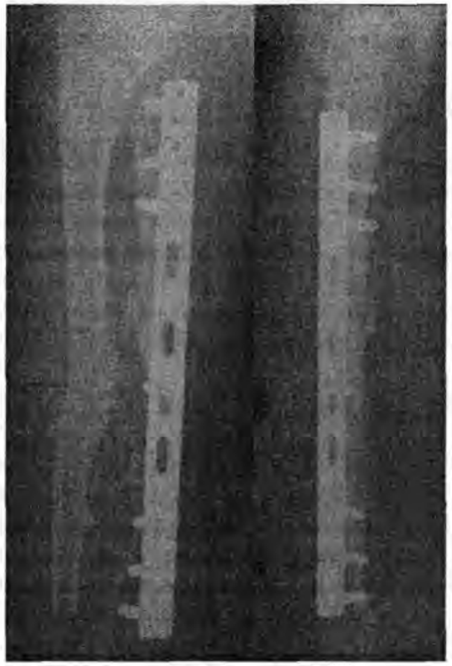


Fig. 2. Osteosinteza fermă cu placă cu autocompactare, postoperator.

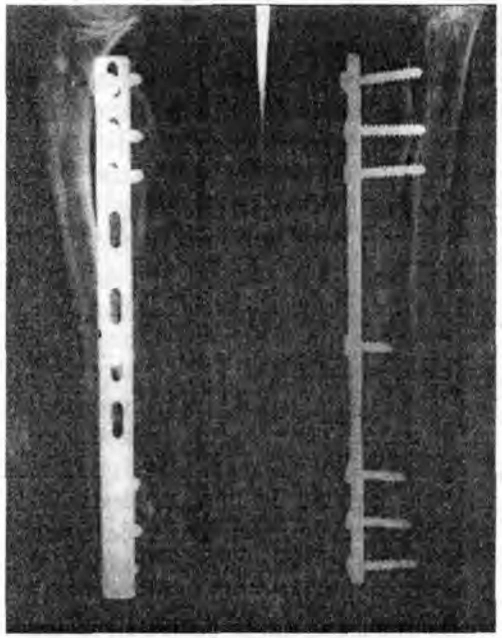


Fig. 3. Rezultat postoperator la 6 luni

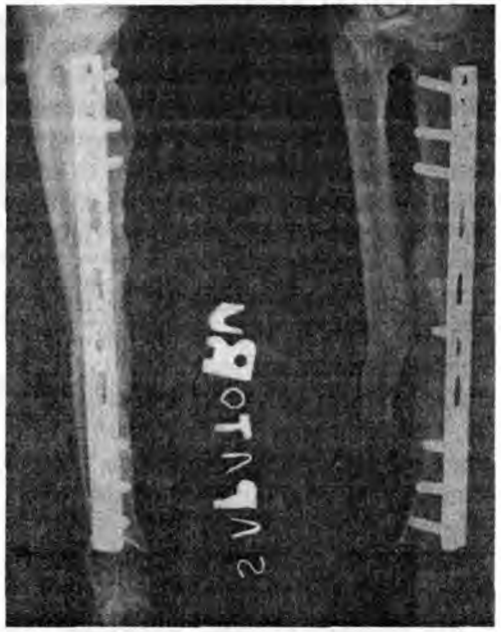


Fig. 4. Rezultat postoperator la 1 an

-supinaţie, primordială la nivelul antebraţului, s-a revenit chirurgical, practicându-se ablaţia broşelor centromedulare Kirschner, avivarea focarelor de pseudartroză, aport de grefoane cortico-spongios recoltate din creasta iliacă şi osteosinteză fermă cu o placă cu autocompactare care se întinde de sub tuberozitatea bicipitală până deasupra stiloidei radiale (a radiusului). În aceeaşi şedinţă operatorie s-a practicat rezecţia capului cubital (operaţia Moore-Darrach) în scopul îmbunătăţirii prono-supinaţiei (fig. 2) (3).

REZULTATE

Rezultatul final al intervenţiei (fig. 3, 4) poate fi considerat excelent în condiţiile traumatismului de mare anvergură suferit de pacient, respectiv stabilitatea montajului cu recuperarea în totalitate a prono-supinaţiei, viabilitatea anastomozelor şi eficienţei antibioterapiei (4).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Cazuri de asemenea gravitate, numite şi de "high-energy-trauma" care să necesitate conlucrarea dintre chirurg, plastician, ortoped, medic anestezist şi infecţionist, nu sunt dintre cele mai frecvente (5).

În funcţie de orarul la internare, ca şi de prezenţa unei echipe antrenate în regimul Spitalului de Urgenţe, rezultatele pot fi perfecte, cu integrarea socio-profesională ulterioară a pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. .Gill A.B., Treatment of ununited fracture of the bones of the forearm, *Surg. Clin. North. Am.*, 1932, 12, 1535-1538.
2. Tarr RR, Garfinkel AI, Sarmiento A., The effects of angular and rotational deformities of both bones of the forearm: an in vitro study, *J. Bone Joint Surg.*, 1984, 66A, 65-68.
3. Milch H, So-called dislocation of the lower end of the ulna, *Ann. Surg.*, 1942, 116, 282-285.
4. .Schemitsch EH, Richards RR, The effect of malunion on functional outcome after plate fixation of fractures of both bones of the forearm in adults, *J. Bone Joint Surg.*, 1992, 74-A, 1068-1071.
5. Tauber C, Pritsch M, Engel J et al, Nonunion of forearm fractures with reference to plate asteosynthesis, *Orthop. Rev.*, 1980, 9, 80-83.

NOUTATE

NIVELELE SERICE DE ESTRADIOL ŞI EFICIENŢA TRATAMENTULUI CU RALOXIFEN ÎN NEOPLASMUL MAMAR

Studii prospective arătaseră că riscul de cancer mamar este progresiv cu creşterea nivelelor endogene de estradiol. Atât tamoxifenul cât şi raloxifenul, modulatori selectivi de receptori estrogenici, reduc riscul de neoplasm mamar în strânsă corelaţie cu nivelele serice de estradiol. În trialul precedent MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) Lippman şi colaboratorii observaseră că anumiţi parametri care reflectă o expunere îndelungată la estrogeni, cum ar fi densitatea osoasă crescută, se corelează cu un risc crescut de carcinom mamar, dar cu un răspuns superior la tratamentul cu raloxifen, fără a analiza influenţa întregului spectru al nivelelor serice de estradiol. Studiul de faţă a înrolat 7705 femei tratate cu raloxifen în doza de 60 sau 120 mg/zi. Mamografia a fost efectuată la debut şi apoi anual iar concentraţiile de estradiol s-au determinat prin procedeu imunologic dublu anticorpic. La grupul de paciente studiate tratamentul cu raloxifen a redus incidenţa fracturilor vertebrale cu 40%, indiferent de nivelele de estradiol, dar riscul absolut de apariţie a cancerului mamar a fost redus cel mai mult la femeile cu nivelele cele mai crescute de estradiol. În acest fel, dozarea nivelelor serice de estradiol poate identifica femeile cu risc crescut de apariţie a carcinomului mamar, aflate la menopauză, care pot obţine beneficiul maxim în protecţie prin tratament cu raloxifen (Cummings S.R., Duong T. et al., Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene, *JAMA*, 2002, 287, 2, 216-220).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

O INVAZIE DE INSECTE *SIMULIUM COLUMBACZESE (DIPTERA, SIMULIDAE)* DESCRISĂ ÎNTR-O VECHE CRONICĂ ROMÂNEASCĂ

P. Dăncescu
Tropical Medicine Consultants Inc., Montreal, Canada

AN INVASION OF INSECTS *Simulium columbaczese (Diptera, Simulidae)* DESCRIBED IN AN OLD ROMANIAN CHRONICLE (Abstract) : The oldest description of an invasion of Simulidae on the present territory of Romania, containing unique data for the history of parasitology in the Danube valley, has been discovered by the author in an anonymous chronicle "Istoria Ţării Româneşti de la Octombrie 1688 până la Martie 1717 (History of Wallachia from October 1688 to March 1717), written at the Court of the Prince of Wallachia, Constantin Brâncoveanu. In the last decade of the XVIIth ctry, the Prince, at the head of his army, had to march in order to defend the Wallachian Danube border in the area of its gorges. The chronicle describes the delay caused on the way by an invasion of "poisonous" flies, attacking both animals and people. This description is detailed enough to establish that it is regarding an invasion of *Simulium columbaczense*, insect present in the area even nowadays. The developement of these insects is favourised by numerous rivulets coming down mountain slopes of the Danube.

Key words : SIMULIUM COLUMBACZENSE, INVASION, PARASITOLOGY, HISTORY

Una dintre cele mai interesante pagini din literatura istorică veche românească, privind parazitologia, este reprezentată de descrierea valului invaziv de *Simulidae*, menţionată în "Istoria Ţării Româneşti de la Octombrie 1688 până la Martie 1717". Este Cronica Anonimă, scriere de curte din timpul domniei lui Constantin Brâncoveanu (1).

În cronică se descriu preparativele pe care le faceau Turcii în vederea unui conflict armat cu Austriacii. Războiul s-a desfăşurat ulterior, îh ultima decadă a secolului XVII, pe teritoriul situat începând din zona de Sud a Banatului şi până la cetatea Belgrad. Rolul armatei Ţării Româneşti în acest război era să apere vadul Dunării la ieşirea fluviului din strâmtoarea Cazane, în dreptul oraşului de astăzi Drobeta - Turnu-Severin. Amănuntele textului cronicii ne îndreptăţesc să credem că este vorba despre o invazie a speciei *S. columbaczense*, care în acel an a fost un adevărat flagel. Dăm mai jos un citat din care reiese anotimpul, precizarea zonei prin repere arheologice, descrierea credinţelor populare din urmă cu trei sute de ani, asupra originii flagelului, urmările atacului insectelor asupra animalelor şi oamenilor, precum şi metodele populare de combatere cunoscute la acea vreme.

Iată textul cronicii : "*...au purces domnul la oaste şi au trimes şi caii cei împărăteşti cu 2 comis al doilea şi cu slujitorii de i-au dus la Odriiu, iar carăle şi boii i-au trimis cătră Cerneţi, şi domnul s-au întors în Bucureşti de au şăzut vreo dou trei zile încă, până au făcut Paştele, şi miercuri după Paşti au purces către Cerneţi pă zăpadă, cu fân hrănind dobitoacele ; care ajungând la satul domnului, Brâncoveni, au şăzut câtăva vreme până s-au strâns boierii care era râduiţi de tabără şi alte oşti, şi până ce s-au făcut iarba verde, hrana vitelor. Şi iar au purces în sus la Cerneţi, însă iar încet, pentru ca să treacă vremea unor muşte veninate ce ias primăvara la Cerneţi de fac multă pagubă oamenilor în dobitoace. Că este între munţii carei taie Dunărea de curmeziş, de iese la Cladova cetate, care au făcut-o Clavdie împăratul şi la Turnul Severinului, care l-au făcut Sevir împăratul, unde sunt şi picioarele podului lui Traian împăratul, ce au făcut peste Dunăre, să veade că este o pieatră găunoasă a căriia găunoşitură, gura, este neagră, afumată, ca cum ar ieşi un fum dinlăuntru de negreşte mărginile găurilor, iară nu este fum, ci din toţi anii primăvara iase un feliu de muscă mititiucă, ca-n feliu muşiţii pestriţe şi ca roii iasă multă fară seamă, care ieşind din peatră asupra Dunării, multă să îneacă, ce ca un vifor întunecat să porneşte pă Dunăre în jos şi iesă la câmp, la dobitoace, pă care le muşcă, le veninează şi cele mai multe mor. Ci cu fum de tufă de fân îşi păzesc câţiva oameni dobitoacele şi pă ei. Că şi oamenii pătimesc rău de muştele acelea, însă nu mor. Ci pentru acestea mergea domnul încet.* "

Din text reţinem următoarele detalii :

1. Episodul a avut loc primăvara, după Paşti, când "s-a făcut iarba verde".
2. Precizarea regiunii în defileul Dunării, Clisura sau Cazane, acolo unde se vedeau ruinele antice romane.
3. Menţionarea unei grote pe malul Dunării, drept loc de origine al flagelului o "pieatră găunoasă"
4. Caracterizarea entomologică a insectei : "o muscă mititiucă, ca-n feliul muşiţii pestriţe".
5. Invazia are loc sub forma de roiuri foarte mari, "multe fără seamă", "ca un vifor întunecat".
6. Prima zonă din Oltenia invadată de insecte este la Cerneţi (în apropiere de actualul oraş Drobeta-Turnu Severin).
7. Atacul mortal asupra vitelor pe care "le veninează"
8. Atacul asupra omului : "oamenii pătimesc rău......dar nu mor".
9. Prevenirea atacului prin fum de " tufă de fân".

Textul cronicii are o remarcabilă pertinenţă in prezentarea amănuntelor, ceea ce ne permite să considerăm insectele ca fiind din specia *S. columbaczense (Diptera, Simulidae)*. Este interesant de comparat informaţiile de mai sus cu datele ştiinţifice actuale asupra acestei insecte [N. Leon 1906 (6), L. Brumpt 1967 (2), M. Gentilini 1993 (4)]. În primul rând să trecem în revistă datele din publicaţia profesorului Leon de la Iaşi, asupra speciei *S. columbaczense*. Leon menţionează denumirile populare româneşti ale speciei : "musca rea" sau "musca veninoasă", precum şi zonele din Oltenia unde se semnalează valurile invazive : Mehedinţi, Gorj, o parte din Dolj şi Râmnicul Vâlcea, cele mai infestate zone fiind însă cele vecine Dunării. Leon consideră invazia muştelor columbace drept un adevărat flagel, în care animalele cel mai frecvent atacate sunt bovideele. Atacul asupra omului este mai rar. Din informaţiile pe care Leon le are de la medicii veterinari, rezultă că mortalitatea ridicată a animalelor este datorită fie atacului masiv din partea unui mare număr de insecte, fie asfixiei, survenită în urma acţiunii toxice datorată pătrunderii insectelor prin inhalare în căile respiratorii ale animalelor. Atacul pe tegumente determină mici formaţiuni tumorale, însoţite de un prurit arzător şi de dureri locale. După câteva ore de la înţepătură, din fiecare tumoră apare o secreţie galben - verzuie. Evoluţia, în caz de vindecare, este de 8 - 10 zile. Leon descrie în detaliu semnele bolii in cazurile grave la animale. Cât despre patologia umană, tot Leon menţionează faptul că atacul insectelor asupra omului este mai rar, iar cazurile sunt, în general, mai puţin grave. Evoluţia mai uşoară a cazurilor umane se datorează ecranului vestimentar, care fereşte de înţepături. Cazuri grave pot însă apare şi la om. Astfel Leon citează un caz uman, survenit în anul 1888, cu ocazia unui val puternic de Simulide şi în care caz, prin sechestrarea unei insecte în sacul lacrimal, a fost provocat, prin acţiune toxică, un edem puternic periocular cu necroză oculară consecutivă. Tot Leon menţionează o serie de legende în legătură cu flagelul invaziilor de simulide. Astfel, imaginaţia populară plasează sursa insectelor în capul intrat în putrefacţie al unui dragon ascuns în grota de pe malul stâncos la Dunării.

Importanţa Simulidelor, insecte diptere răspândite în lumea întreagă, este însă legată, în primul rând, de rolul lor de vectori de boli. In zonele tropicale, aceste insecte transmit o gravă maladie, onchocercoza, fapt pentru care biologia insectelor a fost bine studiată. Simulidele sunt insecte diurne, care pot zbura pe distanţe mari şi care înţeapă la orice oră din zi. Înţepătura este foarte dureroasă, insecta introduce o substanţă toxică odată cu saliva anticoagulantă. După fecundare, femelele depun ouăle pe frunze în apele repezi, bine aerate, condiţii care se realizează în micile râuri de munte. Larvele ieşite din ouă se fixează pe pietre cu ajutorul unei ventuze. In zonele temperate, larvele hibernează în apă. Din larve se formează nimfele din care vor ieşi adulţii aripaţi. În regiunile temperate, apariţia adulţilor are loc primăvara, când Simulidele adulte infestează masiv regiunile limitrofe zonelor de evoluţie preimaginală.

În cursul cercetărilor asupra speciilor de flebotomi, în zona de Sud a Banatului, în lungul Clisurii Dunării (3), am avut ocazia să constat că în paginile cronicii brâncoveneşti se dau informaţii care, pe de o parte corespund cu datele ştiinţifice actuale, iar pe de altă parte, cu tradiţiile populare asupra muştelor columbace, tradiţii care sunt şi astăzi în circulaţie în satele din valea Dunării. Zona muntoasă străbătută de defileul Dunării cuprinde numeroase râuri mici, al căror curs este rapid. Pe versantul de Sud al defileului, în lungul acestor pâraie, se pot vedea încă numeroase mori mici de apă, astăzi părăsite. Grota de care este legată legenda menţionată mai sus, se află la intrarea fluviului în defileu, în aval de satul Coronini. Este o grotă puţin adâncă, dar impresionantă. Situată la o oarecare înălţime pe peretele stâncos, grota este cunoscută şi astăzi de către localnici drept "gaura cu musca", ştiută ca locul de unde iese primăvara, în luna Mai, valul de muşte columbace. Regiunea în care are loc desvoltarea speciei, este de fapt cu mult mai largă, cuprinzând întreg complexul muntos de o parte şi de alta a Dunării, până la ieşirea Dunării din defileu, în aval de locul fostei insule Ada-Kaleh şi a ruinelor mănăstirii Vodiţa.

Întâmplările descrise în cronica brâncovenească acum peste trei sute de ani prezintă interesul de a marca în istoria parazitologiei de la noi prima relatare scrisă a unei invazii de muşte columbace. Cât despre paragraful din Istoria lui Herodot, în care se menţionează faptul că pe malul getic al Dunării valurile de insecte înţepătoare (albine ?) sunt deosebit de periculoase, informaţia este mult prea vagă pentru a se putea trage concluzia că este vorba despre un anume grup de artropode hematofage. De aceea este foarte probabil ca textul cronicii brâncoveneşti să fie unul dintre cele mai vechi documente asupra valurilor de Simulide din România.

BIBLIOGRAFIE

1. ***, Cronica anonimă brâncovenească, *Istoria Ţării Româneşti de la Octombrie 1688 până la Martie 1717*, Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1959, şi Ed. Minerva, Bucureşti, 1988, 238-308.
2. Brumpt L., Brumpt V., *Travaux pratiques de Parasitologie*, Ed. Masson et Cie, Paris, 1967, 403.
3. Dăncescu P., *Cercetări asupra sistematicei, biologiei şi ecologiei speciilor de flebotomi din România*. Teză de doctorat, Bucureşti 1959.
4. Gentilini M., *Medicine tropicale*, Ed. Flamarion, Paris, 1993.
5. Herodot, *Istorii*, Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1964, vol II, cartea V/X.
6. Leon N., Simulium columbaczese de Roumanie, Centralbl F Bakt, I Abt., Originale, B1 LI, Heft 6, in : *Contibutions a l'etude des parasites animaux de Roumanie*, Ed. Cultura Naţională, Bucarest, 1934, 51-61.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 107, nr. 2

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

AL III-LEA SIMPOZION NAŢIONAL DE MAGNEZIU CU PARTICIPARE INTERNAŢIONALĂ

Între 12-14 iunie 2002 s-a desfăşurat la Iaşi, în ambianţa Palatului Culturii, al III-lea Simpozion Naţional de Magneziu cu participare internaţională, sub preşedinţia prof. dr Mihai Nechifor, UMF Iaşi şi a prof. dr. P.J. Porr, UMF Cluj-Napoca - preşedinte în funcţiune al Societăţii Române de Cercetare a Magneziului.

Manifestarea s-a bucurat de prezenţa unor mari cercetători din Austria, Germania, Finlanda, Japonia, Polonia, Republica Moldova, Serbia, Ukraina, Ungaria. Simpozionul a reunit peste 200 specialişti din domeniile medicinii curative, preventive, a ştiinţelor farmaceutice şi de cercetare fundamentală din toate centrele universitare medicale din ţară.

Programul simpozionului a cuprins : cursul internaţional "Normal, pathologic and therapeutic magnesium involvement", coordonat de prof. dr Mihai Nechifor, constituit din 12 conferinţe, 24 comunicări, 31 lucrări prezentate poster. Firmele de medicamente Wörwag Pharma şi Sanofi Synthelabo au organizat simpozioane satelite de prezentare a preparatelor farmaceutice pe bază de magneziu. La simpozionul organizat de firma Wörwag Pharma a participat preşedintele firmei, F. Wörwag.

Conferinţele cursului internaţional grupate în trei secţiuni au abordat următoarele teme :

- Secţiunea I - preşedinţi P.J.Porr şi M.Nechifor (România) :
  - Magneziul în nutriţia umană - surse, ingestie, obiceiuri alimentare, absorbţie, excreţie, echilibru, necesar şi recomandări (M. Anke - Germania) ;
  - Deficitul v.s. depleţia de Mg-fiziopatologie şi consecinţe terapeutice (H.C. Classen-Germania) ;
  - Ingestia de magneziu în Serbia (I. Djujic - Yugoslavia) ;
  - Implicarea magneziului în bioenergetica mitocondrială (C. Tarba - Cluj-Napoca România).
- Secţiunea a II-a (preşedinţi H.G. Clasen (Germania) şi A.S Kiss. (Ungaria) :
  - Magneziul în infarctul miocardic acut - este răspunsul "magic" ? (R. Smetana - Austria) ;
  - Magneziul în aritmiile cardiace (C. Zeană - Bucureşti Romania) ;
  - Magneziul în apă - Cheia dezvoltării civilizaţiilor ? (W. F.H. Kollmann - Austria) ;
  - Manifestări digestive în deficitul de magneziu (P.J. Porr - Cluj Napoca România).
- Secţiunea a III-a (preşedinţi R. Smetana - Austria şi J. Bertrand - Polonia) :
  - Hesperidin - bioflavonoid citric, previne pierderea de magneziu din os la şobolanul cu deficit (M.Uehara - Japonia) ;
  - Concentraţia magneziului din plante poate influenţa concentraţia radicalilor liberi şi a antioxidanţilor (S.A. Kiss - Ungaria) ;
  - Magneziul şi alţi cationi bivalenţi în psihoze (M. Nechifor Iaşi - România).
  - Estimarea conţinutului în magneziu şi a raportului calciu-magneziu în raţia alimentară zilnică planificată pentru alimentaţia bărbatului tânăr în serviciul militar, în armata poloneză, în

regiunile din nordul şi sudul Poloniei în 2001 (E. Rozmisl - Polonia).

Comunicările şi lucrările prezentate poster au confirmat interesul cercetării pe plan naţional şi mondial privind magneziul, al II-lea cation intracelular după K^+, ion activator a peste 300 enzime, cu multiple funcţii biologice şi consecinţe importante în patologie.

Lucrările ştiinţifice au abordat teme privind implicarea magneziului în : boli cardiovasculare (aritmii cardiace, HTA etc.), obezitate, diabet, alcoolism, stres, naştere prematură, distrofie musculară progresivă, schizofrenie şi depresii, sindromul convulsiv şi hipertensiune intracraniană la copil, cancer cutanat şi alte tumori maligne, giardioză, boală Lyme etc.

Au fost prezentate lucrări axate pe aportul zilnic de magneziu la diferite vârste prin alimente, apă de băut şi ape minerale, conţinutul de magneziu în diverse plante ; magneziemia în obezitate, în diverse expuneri profesionale etc.

Aportul de magneziu prin alimente depinde foarte mult de structura geochimică a solului, care condiţionează şi concentraţia acestuia în sursele de apă. Magneziul din apa potabilă, îndeosebi din apa minerală, completează în mod semnificativ aportul alimentar, mai ales datorită unei absorbţii crescute. În cercetările efectuate la vârstnici, s-a constatat un aport insuficient de magneziu prin alimente, ca şi un raport calciu-magneziu sub valorile normale, ceea ce conduce la hipomagneziemie cu repercusiuni importante în morbiditatea cardiovasculară.

Studiile experimentale pe animale de laborator au reprezentat aproximativ 13% din comunicările şi lucrările prezentate poster. Studiul "Influenţa magneziului asupra depleţiei compartimentelor de calciu reticular în muşchiul neted vascular" - autor D.N. Şerban şi col. a fost premiat în cadrul simpozionului, pentru cea mai bună lucrare originală realizată de un tânăr

A fost apreciată modalitatea de abordare a subiectului prin comunicări precum şi calitatea prezentărilor atât a celor orale cât şi a posterelor, discuţiile interesante, incitante pentru tinerii cercetători cât şi pentru personalităţile naţionale şi internaţionale prezente.

Rezumatele au fost publicate în limbile engleză şi romană, într-o formă grafică deosebită, în volumul de rezumate al simpozionului editat de prof. dr. M. Nechifor.

Manifestare ştiinţifică de înaltă ţinută, exemplar organizată şi desfăşurată, al III-lea Simpozion Naţional de Magneziu cu participare internaţională reprezintă un eveniment de marcă în pregătirea Congresului european, ce va avea loc în 2003 în România.

Programul social bogat a permis cunoaşterea Iaşului, a unor situsuri culturale şi religioase din partea de nord a Moldovei, muzee şi a altor obiective de interes turistic.

Prof. dr. Viorica Gavăt
Şef lucrări dr. Otilia Voroniuc

TEZE DE DOCTORAT

OPTIMIZAREA STRATEGIILOR DE TRATAMENT ŞI PROFILAXIE A ULCERELOR GASTRO-DUODENALE LA MUNCITORII INDUSTRIALI

Conducător ştiinţific : Prof. dr. Ion Buturov
Doctorand : Ion Ţîbîrnă

Cercetarea abordează un domeniu mereu fierbinte în actualitatea gastro-enterologiei, datele epidemiologice ale republicii Moldova indicând o morbiditate în continuă creştere şi o tendinţă ridicată de recidivă (45-80 % din cazuri), cu afectarea consecutivă a calităţii vieţii şi consecinţe economice serioase ; pe de altă parte, în ciuda progreselor indiscutabile etiopatogenice şi terapeutice, există încă numeroase aspecte incomplet elucidate.

Scopul lucrării a constat în studierea particularităţilor etiopatogenice şi clinice ale cazuisticii din mediul industrial urban precum şi în elaborarea unui algoritm diagnostic şi a unei strategii profilactice şi curative adecvate.

Partea monografică a lucrării, bazată pe o documentaţie bogată şi adusă la zi (591 titluri bibliografice din literatura internaţională şi autohtonă), prezintă tabloul sintetic al stadiului actual al cunoştinţelor în domeniu privind epidemiologia, etiopatogenia, metodologia diagnostică şi strategiile profilactice şi curative. Autorul persistă asupra progreselor înregistrate cu privire la rolul factorilor agresivi şi protectivi ai mucoasei (producţia de bicarbonaţi şi prostaglandine, tulburările psihocomportamentale, rolul *Helicobacter pylori*, starea microcirculaţiei, rolul inflamaţiei şi al dereglărilor sistemelor oxidative şi imunitare etc.) fără a uita rolul noxelor profesionale în dereglarea acestor sisteme. Aceste progrese etiopatogenice au stimulat cercetarea farmacologică şi au dus la reconsiderarea strategiei terapeutice.

Cercetarea personală a fost realizată pe un lot de 83 de cazuri ceea ce a permis o perfectă asigurare statistică a rezultatelor. Autorul a folosit o metodologie modernă de cercetare precum :

- înregistrarea simultană a motilităţii şi secreţiei gastrice ;
- studiul microcirculaţiei prin biomicroscopie ;
- determinarea statusului imunitar prin aprecierea funcţionalităţii sistemului limfocitar ;
- determinarea activităţii ureazice a *H. pylori* în biopunctatul gastric ;
- evaluarea sistemelor de peroxidare lipidică (POL) şi a sistemelor antioxidante (SAO).

Discuţia rezultatelor obţinute a fost apreciată de referenţi ca fiind deosebit de competentă şi pertinentă, autorul confruntând permanent datele cercetării personale cu datele preexistente în literatura mondială şi autohtonă într-o manieră convingătoare ce denotă experienţă practică deosebită şi calităţi incontestabile de cercetător aflat la o maturitate ştiinţifică.

O preocupare deosebită a autorului a fost de a identifica două clase de risc (pacienţi cu evoluţie favorabilă şi pacienţi cu evoluţie defavorabilă) şi de a-i trata diferenţiat, precum şi de a elabora un program complex de prevenţie şi tratament adaptat condiţiilor concrete actuale autohtone şi posibilităţilor de asigurare logistică ale sistemului sanitar.

Discutarea tezei în plenul Şedinţei Consiliului Ştiinţific Specializat al U.S.M.F. "N. Testemiţanu" a relevat o serie de puncte forte ale acestei cercetări :

- datele epidemiologice obţinute au evidenţiat existenţa unui decalaj frapant între morbiditatea aparentă de cca 1,5% (apreciată după adresabilitate) şi morbiditatea reală de 6,5% (apreciată după depistare activă) ; ceea ce relevă dimensiunea reală a acestei probleme majore de sănătate publică ;
- utilizarea unei metodologii complexe, moderne, clinico-epidemiologice şi investigaţionale la un lot de pacienţi numeros, suficient pentru asigurarea statistică ;
- identificarea unei clase de pacienţi cu risc înalt de recidivă şi complicaţii (particularizat prin infecţia cu *H. pylori*, dezechilibru imun, dezechilibru POL/SAO, markeri genetici specifici), cu posibilitatea aplicării unui program diferenţiat de profilaxie secundară ; autorul propune monitorizarea acestor pacienţi prin controale cel puţin trimestriale ;

- elaborarea unui proiect de program naţional complex de prevenţie, terapie antirecidivă şi de eradicare, capabil de a creşte proporţia cazurilor cu evoluţie favorabilă de circa 10 ori (conform rezultatelor autorului), ceea ce conferă acestui studiu valoare de cercetare aplicativă ;
- documentarea bogată şi actuală, iconografia convingătoare (86 tabele şi 29 figuri), tehnoredactarea modernă ;
- validarea rezultatelor prealabil susţinerii tezei prin publicarea/comunicarea unui număr de 45 lucrări ştiinţifice, publicarea unui ghid metodologic şi obţinerea a 2 brevete de invenţie şi 9 inovaţii.

Susţinerea publică a avut loc la 4 iulie 2001, la U.S.M.F. "Nicolae Testemiţanu" ; în urma punctelor de vedere exprimate de oponenţii (referenţii) oficiali (Prof. dr. Vlada Tatiana Dumbravă, Prof. dr. Gabriel Ungureanu, Doctor habilitat Aurel Penu) şi neoficiali, Consiliul Ştiinţific Specializat a aprobat în unanimitate recomandarea de a se conferi titlul de Doctor Habilitat domnului Prof. dr. I. Ţîbîrnă.

NOUTATE

ESTE NECESARĂ MODIFICAREA INDICAŢIEI DE BIOPSIE RENALĂ LA COPIII CU SINDROM NEFROTIC ?

Recomandarea curentă pentru biopsia renală la copiii cu sindrom nefrotic idiopatic (CINS) este în prezent minimală, apreciindu-se incidenţa mare a sindromului nefrotic cu leziuni minime (MCD). Cu toate acestea se remarcă o diversitate de opinii cu privire la indicaţia de biopsiere a copiilor cu sindrom nefrotic idiopatic. Un grup de autori indieni au întreprins un studiu prospectiv care să stabilească utilitatea evitării biopsiei renale în MCD şi evaluarea modificărilor viitoare pentru minimalizarea biopsiei în CINS. Din 400 subiecţi cu CINS, 222 au fost supuşi biopsiei renale în conformitate cu recomandările curente. Spectrul histopatologic al acestor copii biopsiaţi selectat a fost : glomeruloscleroză segmentară şi focală (FSGS) în 39% cazuri, MCD în 34,2% cazuri, glomerulonefrită membranoproliferativă (MPGN) în 16,2% cazuri, glomerulonefrită mezangioproliferativă (MesPGN) 7,6% cazuri, nefrită membranoasă (MN) în 1,8 % cazuri şi glomeruloscleroză difuză (DMS) în 0,9%cazuri. Autorii remarcă faptul că în ciuda recomandărilor curente de a minimiza biopsia, doar 34 % dintre copii au MCD la examenul microscopic. Două sau mai multe semne clinice (hematuria şi hipertensiunea arterială) sau parametri biochiomici (insuficienţa renală) au fost prezenţi la copiii cu MPGN. Hipocomplementemia (C_3) a fost regăsită numai la copiii cu MPGN. Toate cazurile cu răspuns bun la cortizon au fost, din punct de vedere histologic, MCD, FSGS sau MesPGN. Răspunsul la ciclofosfamidă corelează mai bine cu responsivitatea la cortizon (p=0,02) decât cu histopatologia (p=0,80) în MCD, FSGS, MesPGN. Bazându-se pe aceste observaţii, autorii sugerează anumite modificări în recomandările curente pentru minimizarea biopsiei renale la copii cu MCD. Acestea ar fi : 1) biopsia renală la copiii 1 - 16 ani trebuie restricţionată la subgrupul care prezintă doi sau mai mulţi parametri şi la copiii non-steroid-responderi ; 2) decizia de utilizare a ciclofosfamidei trebuie să se bazeze pe tipul de răspuns la steroizi , fără a practica iniţial biopsia renală de rutină (Gulati S., Sharma A.P., Sharma R.K. et al., *Pediatr Nephrol,* 2002, 17, 4004 - 408).

Mihaela Munteanu

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacţiei nu vor fi acceptate.
MANUSCRISELE SE PRIMESC LA REDACŢIA REVISTEI MEDICO-CHIRURGICALE (SEDIUL S.M.N. IAŞI, BD. INDEPENDENŢEI, NR. 16) ÎN FIECARE JOI ÎNTRE ORELE 13^{30}–15^{00}
Avizul ştiinţific asupra conţinutului articolelor trimise la redacţia Revistei Medico-Chirurgicale Iaşi se va obţine numai prin referenţi ştiinţifici externi. În vederea publicării articolelor, observaţiile şi sugestiile referenţilor vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (1 pagină)

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel :

INTRODUCERE
MATERIAL ŞI METODĂ
REZULTATE
DISCUŢII ŞI CONCLUZII
BIBLIOGRAFIE

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu *litere de rând, bold* şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. Trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rugăm autorii să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul :

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	Nu va include : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Instrucţiuni pentru autori

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are principitated...

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1).

Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, **fişier original** (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, **fişier original** (*.XLS, *.CDR etc.).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului :

TABELUL III
Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text.

Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Lista referinţelor în ordine alfabetică, va fi plasată la sfârşitul textului şi se vor include doar referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Revistă :

1. Rad G.L., Coulet P.R., Spinal Epidural Abcess, *Anal Lett*, 1996, 26 (7), 193-198.

Carte :

1. Snider I.R., *Introduction to Modern HPLC*, eds. Gooding K.M., Kirkland J.J., Ed. Marcel Dekker Inc., New York, 1990, 301-332.

sau menţionarea unui capitol dintr-o carte :

1. Pandiom M.R., Fischer D.A., Immunoradiometric Assays, in : *Handbook of Endocrine Research Techniques*, eds. C.G. Scanes, Ed. Academic Press Inc., New York, London, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform cu normele internaţionale (INDEX MEDICUS).

- Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Tiparul executat la S.C. Polirom Co S.A.
6600 Iaşi, Calea Chişinăului nr. 32
Tel. : (032) 230323 ; Fax : (032) 230485